

**I. HAULICĂ**

# **FIZIOLOGIE UMANĂ**

**ediția a II-a**

**Colaboratori:**

**D. D. BRĂNIȘTEANU, G. PETRESCU, V. RUSU,  
C. NEAMȚU, FL. TOPOLICEANU,  
ZENAIDA PETRESCU, SIMONA SLĂTINEANU,  
ANA STRATONE, E. CARASEVICI,  
DANIELA BOIȘTEANU, O. BALȚATU**



**EDITURA MEDICALĂ București, 2002**

Coperta de: ADRIAN CONSTANTINESCU

„Toate drepturile editoriale aparțin în exclusivitate Editurii Medicale.

Publicația este marcă înregistrată a Editurii Medicale, fiind protejată integral de legislația internă și internațională. Orice valorificare a conținutului în afara limitelor acestor legi și a permisiunii editorilor este interzisă și pasibilă de pedeapsă. Acest lucru este valabil pentru orice reproducere — integrală sau parțială, indiferent de mijloace (multiplicări, traduceri, microfilmări, transcrieri pe dischete etc.).

Redactor de carte: dr. IRINA BELOIU

Tehnoredactor: PRIMAVERA CÎMPEANU

Secretar redacție: MARIA NEAMȚ

Corectori: CORINA GHINOIU, BERNADETA TRYBALSKI

ISBN 973-39-0267-5

## CUVÂNT ÎNAINTE LA EDIȚIA I

### Motto:

Dacă aș fi ținut ca opera mea să fie perfectă, această carte n-ar fi apărut niciodată.

Tai Tung (sec. XIII)  
(Învățat chinez)

*Încercarea de a oferi o imagine de ansamblu asupra cunoștințelor actuale din domeniul vast al fiziologiei umane în spațiul limitat al unui singur volum, asemenea celui elaborat de colectivul nostru, reprezintă, în condițiile marilor progrese ale științelor fiziologice contemporane, o tentativă mai mult decât cutezătoare.*

*În prezent, când funcțiile diverselor țesuturi și organe sunt interpretate prin prisma particularităților biochimice și ultrastructurale subcelulare, așa cum afirma profesorul George E. Palade într-una din recente sale expuneri („Functions must be understood in term of structures and structures must be understood in term of chemistry”), fiziologia, ea disciplină interpretativă de bază a învățământului medical, beneficiază din plin de numeroasele achiziții cognitive și aplicative ale biofizicii, biochimiei, histochimiei, biologiei celulare și altor discipline de graniță. Este cazul numeroaselor reconsiderări și întregiri substanțiale aduse principalelor noțiuni de fiziologie celulară, cardio-vasculară, pulmonară, digestivă, renală, nervoasă sau endocrină. Ca exemplu pot fi menționate fie datele oferite de biofizică și biochimie referitoare la rolul receptorilor membranari, veritabili traducători de informații neuro-umorale generatoare de răspunsuri specifice celulare, cu participarea mesagerilor secunzi de tipul AMP ciclic, GMP ciclic, inozitol fosfatului și diacilglicerolului, fie cercetările de neuro-endocrinologie privind prezența și funcțiile hormonilor locali secretați de tubul digestiv, rinichi, cord, creier și alte țesuturi și organe. Numărul de necuprins al unor astfel de achiziții face tot mai dificilă selectarea, integrarea și prezentarea unitară a proceselor fizico-chimice și biologice care stau la baza funcțiilor somato-vegetative și neuro-psihice normale. De aici, imposibilitatea de a*



le prezenta în mod corespunzător și inegalitatea, insuficiența sau chiar lipsa multora din cunoștințele noi de fiziologie generală și specială în materialul elaborat de noi.

Conștienți că exigențele crescânde ale marelui public medical și studenților în medicină nu vor fi decât parțial satisfăcute, membrii colectivului nostru vor fi recunoscători tuturor celor ce vor face sugestii de îmbunătățire a materialului prezentat în ediția de față.

Totodată, aducem calde mulțumiri conducerii Editurii Medicale, serviciului tehnic și redactorului de carte pentru sprijinul acordat cu încredință și înțelegere colegială.

Dr. I. Haulică

## CUVÂNT ÎNAINTE LA EDIȚIA A II-A

Prefațam ediția anterioară cu recunoașterea incapacității noastre de a cuprinde și prezenta satisfăcător, în spațiul limitat al unui singur volum, atât noțiunile de bază ale fiziologiei, cât și achizițiile cognitive mai noi ale acestei vaste discipline funcționale integrative.

Conștienți de lipsurile primei ediții, încercăm îndepărtarea unora dintre acestea și întregirea datelor clasice de fiziologie umană cu o parte din cunoștințele acumulate în ultimele decenii. În timp ce unele capitole au fost doar revăzute, altele sunt integral refăcute. Este cazul atât al capitolelor consacrate datelor de fiziologie generală, apărare imunitară, respirație și locomotie, cât și al subcapitolelor de fiziologie a pielii, copilăriei și hormonilor locali. Având în vedere creșterea duratei medii de viață și ponderea crescândă a vârstnicilor, în încheiere s-a introdus un capitol referitor la particularitățile funcționale ale senescenței fiziologice.

În speranța că necesitățile de informare și instruire în domeniul fiziologiei umane ale marelui public medical și studenților în medicină vor fi într-o mai mare măsură satisfăcute, membrii colectivului nostru așteaptă cu interes sugestii de îmbunătățire a materialului prezentat în noua ediție.

Dr. I. Haulică

## CUPRINS

### FIZIOLOGIE GENERALĂ ȘI CELULARĂ (I. Haulică, D. D. Brănișteanu, E. Carasevici)

<i>Cuvânt înainte la ediția I</i> . . . . .	3
<i>Cuvânt înainte la ediția a II-a</i> . . . . .	5
<i>Cuprins</i> . . . . .	7
<i>Date introductive</i> . . . . .	21
<b>1. Organizarea structural funcțională a materiei vii</b> . . . . .	29
1.1. Compoziția chimică a materiei vii . . . . .	29
1.1.1. Elementele chimice din structura materiei vii . . . . .	29
1.1.2. Combinațiile organice și anorganice din materia vie . . . . .	33
1.1.2.1. Substanțele organice . . . . .	33
1.1.2.2. Substanțele anorganice . . . . .	41
<b>2. Organizarea structurală a celulei</b> . . . . .	45
2.1. Nucleul . . . . .	46
2.2. Matricea citoplasmatică . . . . .	48
2.2.1. Ribozomii . . . . .	48
2.2.2. Reticulul endoplasmatic . . . . .	49
2.2.3. Aparatul Golgi . . . . .	50
2.2.4. Lizozomii . . . . .	51
2.2.5. Mitocondriile . . . . .	53
2.2.6. Peroxisomii . . . . .	55
2.2.7. Aparatul locomotor ciliar . . . . .	55
2.2.8. Organitele celulare specifice . . . . .	57
2.2.9. Incluziunile celulare . . . . .	57
2.3. Membrana celulară (plasmalema) . . . . .	57
2.3.1. Tipuri de biomembrane și rolurile lor . . . . .	58
2.3.2. Compoziția chimică și structura moleculară a membranelor celulare . . . . .	58
2.3.3. Schimbările de substanțe prin membranele celulare . . . . .	62
2.3.3.1. Transportul micromolecular pasiv. Canale ionice . . . . .	63
2.3.3.2. Sisteme de transport activ . . . . .	75
2.3.4. Dinamica membranelor celulare . . . . .	79
2.3.5. Rolul membranei celulare în transferul de informație . . . . .	80
2.3.5.1. Mesagerii primari (mesageri I) . . . . .	80
2.3.5.2. Receptorii celulari . . . . .	81
2.3.5.3. Sistemul mesagerilor secunzi și protein kinazele specifice . . . . .	91
2.3.5.4. Terminarea acțiunii mesagerilor secunzi — protein fosfatazele . . . . .	96
<b>3. Proprietățile fundamentale ale materiei vii</b> . . . . .	99
3.1. Excitabilitatea . . . . .	99
3.1.1. Bazele electro-chimice ale excitabilității neuronale . . . . .	101
3.1.1.1. Originea potențialului de repaus . . . . .	101
3.1.1.2. Parametrii excitabilității . . . . .	105

3.1.1.3. Răspunsul local	108
3.1.1.4. Potențialul de acțiune. Teoria ionică	109
3.1.1.5. Modificările excitabilității în cursul potențialului de acțiune	111
3.1.1.6. Acomodarea și panta limită	112
3.1.1.7. Descărcarea repetitivă. Automatismul	113
3.1.1.8. Factorii ce scad excitabilitatea	113
3.2. Conductibilitatea	114
3.2.1. Conducerea în fibrele nervoase amielinice	114
3.2.2. Conducerea în fibrele nervoase mielinizate	115
3.2.3. Viteza de conducere a influxului nervos	116
3.2.4. Potențialul de acțiune compus. Electronervograma	117
3.2.5. Fenomene metabolice ce însoțesc conducerea în fibra nervoasă	117
3.2.6. Oboseala nervoasă. Inhibiția Vedenski	118
3.3. Transmiterea sinaptică	118
3.3.1. Caracterele morfologice ale sinapselor cu transmitere chimică	118
3.3.2. Caracterele funcționale ale sinapselor cu transmitere chimică	121
3.3.3. Tipuri de sinapse cu transmitere chimică	121
3.3.4. Etapele fundamentale ale transmiterii sinaptice	123
3.4. Mediatorii chimici (date generale)	126
3.4.1. Acetilcolina	127
3.4.1.1. Distribuție în organism	127
3.4.1.2. Sinteză	127
3.4.1.3. Inactivare	127
3.4.1.4. Receptorii colinergici	127
3.4.2. Catecolaminele	129
3.4.2.1. Distribuție în organism	129
3.4.2.2. Sinteză și inactivare	129
3.4.2.3. Receptorii adrenergici	130
3.5. Modalitățile răspunsului neuronal postsinaptic	131
3.6. Fibra musculară scheletică	132
3.6.1. Date anatomo-fiziologice privind organizarea fibrei musculare	132
3.6.1.1. Sarcolemma	133
3.6.1.2. Miofibrilele — miofilamentele groase și subțiri	133
3.6.1.3. Reticulul sarcoplasmatic	135
3.6.1.4. Sarcoplasma și alte organite celulare	135
3.6.2. Compoziția chimică și organizarea moleculară a proteinelor aparatului contractil	135
3.6.2.1. Miozina	135
3.6.2.2. Actina	137
3.6.2.3. Tropomiozina	137
3.6.2.4. Troponina	137
3.6.2.5. Alte proteine ale structurii contractile	137
3.6.3. Mecanismul biochimic al contracției musculare. Etapele declanșării și realizării contracției	138
3.6.3.1. Inițierea potențialului de acțiune	138
3.6.3.2. Cuplarea excitație-contracție	138
3.6.3.3. Desfășurarea ciclică a glisării filamentelor de actină	139
3.6.3.4. Relaxarea musculară	140
3.7. Fibra musculară netedă	141
3.7.1. Generalități. Clasificare	141
3.7.1.1. Mușchii netezi viscerali	141
3.7.1.2. Mușchii netezi multiunitari	141
3.7.2. Modalități de excitație a mușchilor netezi	141
3.7.2.1. Mecanisme membranare depolarizante	141
3.7.2.2. Mecanisme hormonale	143
3.7.3. Mecanismul contractil în fibra musculară netedă	143
3.7.3.1. Organizarea aparatului contractil	143
3.7.3.2. Cuplarea excitație-contracție în mușchiul neted	144
3.7.3.3. Mecanismul glisant în contracția mușchiului neted	144

4. Sisteme de reglare și control la nivel celular	145
4.1. Tipuri de reglare și control	145
4.1.1. Controlul genetic și biochimic celular	146
4.1.2. Caracteristicile sistemelor de control biologic	147
5. Mediul intern	149
5.1. Apa în organism	149
5.1.1. Repartiția apei în organism	150
5.1.2. Deplasarea apei în organism	152
5.1.3. Echilibrul hidric al organismului	153
5.1.4. Perturbări ale echilibrului hidric	155
5.1.5. Măsurarea distribuției apei în organism	155
5.2. Sângele	158
5.2.1. Funcțiile sângelui	159
5.2.2. Proprietățile fizico-chimice ale sângelui	161
5.2.3. Presiunea osmotică și presiunea coloidosmotică	162
5.2.4. Echilibrul acido-bazic, reacția sângelui	163
5.2.4.1. Variațiile fiziologice ale pH-ului sanguin	164
5.2.4.2. Mecanismele menținerii echilibrului acido-bazic	165
5.2.4.3. Variațiile patologice ale pH-ului sanguin	168
5.2.5. Hematiile	169
5.2.5.1. Date de morfologie funcțională	169
5.2.5.2. Date funcționale privind hematopoieza	174
5.2.5.3. Sinteza hemoglobinei	180
5.2.5.4. Circuitul fierului în organism	183
5.2.5.5. Factori cu rol catalitic în sinteza hemoglobinei	187
5.2.5.6. Funcțiile membranei eritrocitare și ale eritrocitului	188
5.2.5.7. Degradarea eritrocitelor. Hemoliza fiziologică	189
5.2.5.8. Grupele sanguine. Transfuzia	191
5.2.6. Leucocitele	193
5.2.6.1. Granulocitele	194
5.2.6.2. Funcțiile granulocitelor neutrofile și eozinofile	198
5.2.6.3. Funcțiile granulocitelor bazofile (mastocite)	202
5.2.6.4. Complexul monocite-macrofage	202
5.2.7. Limfocitele	205
5.2.8. Imunitatea	206
5.2.8.1. Imunitatea specifică și nespecifică	206
5.2.8.2. Componentele sistemului imun nespecific	208
5.2.8.3. Antigene și imunogenitate	210
5.2.8.4. Anticorpii	213
5.2.8.5. Celulele implicate în răspunsul imun specific	215
5.2.8.6. Tipuri de imunitate umorală după modul de instalare	220
5.2.9. Trombocitele	221
5.2.9.1. Hemostaza fiziologică	223
5.2.9.2. Coagularea sângelui	226
5.2.9.3. Tulburările hemostazei normale	236
5.2.9.4. Explorarea hemostazei și fibrinolizei	238

## FIZIOLOGIE SPECIALĂ

6. Fiziologia aparatului cardio-vascular (I. Haulică, D.D. Brănișteanu)	245
6.1. Particularitățile morfo-funcționale ale inimii	245
6.1.1. Cordul — organ endocrin	253
6.2. Proprietățile mușchiului cardiac	255
6.2.1. Excitabilitatea (funcția batmotropă)	255
6.2.2. Automatismul	261

6.2.3. Ritmicitatea (funcția cronotropă)	263
6.2.4. Conductibilitatea (funcția dromotropă)	264
6.2.5. Contractilitatea (funcția inotropă)	265
6.2.5.1. Caracteristicile contracției mușchiului cardiac	271
6.2.6. Tonicitatea (funcția tonotropă)	279
6.3. Manifestările activității cardiace	279
6.3.1. Fenomenele mecanice — revoluția cardiacă	279
6.3.2. Fenomenele acustice în cursul revoluției cardiace	286
6.3.3. Fenomenele volumetrice în cursul revoluției cardiace	289
6.4. Consecințele funcționale ale activității cardiace	291
6.4.1. Presiunile intracavitare în cursul revoluției cardiace	291
6.4.2. Debitul cardiac	292
6.4.3. Lucrul mecanic al inimii	300
6.5. Fenomenele electrice ale activității cardiace. Electrocardiograma (ECG)	301
6.5.1. Principiul electrocardiografiei	302
6.5.2. Electrogenza și morfologia undelor ECG	312
6.5.2.1. Proiecția vectorilor complexului de activare ventriculară în diferite derivații	315
6.5.2.2. Axa electrică a inimii	317
6.5.2.3. Variații fiziologice ale ECG	319
6.5.2.4. Modificări patologice ale ECG	319
6.5.3. Vectocardiografia și electrocardiografia endocavitară	323
6.6. Reglarea neuro-umorală a activității cardiace	324
6.6.1. Mecanisme intrinseci	324
6.6.2. Mecanisme extrinseci neuro-reflexe	326
6.6.2.1. Interacțiuni simpatico-parasimpatice cu rol în modularea activității cardiace	328
6.6.3. Mecanisme extrinseci umorale	329
7. Fiziologia sistemului vascular (I. Haulică)	331
7.1. Particularități morfo-funcționale ale sistemului vascular	332
7.2. Proprietățile fiziologice ale sistemului vascular	336
7.3. Circulația arterială	338
7.3.1. Hemodinamica vasculară	338
7.3.2. Presiunea arterială	345
7.3.2.1. Factorii determinanți ai presiunii arteriale	346
7.3.2.2. Metode de determinare a presiunii arteriale	348
7.3.2.3. Tipuri de presiune arterială	352
7.3.2.4. Manifestări periferice ale presiunii arteriale	353
7.3.2.5. Variațiile presiunii arteriale	356
7.3.3. Reglarea presiunii arteriale	358
7.3.3.1. Reglarea nervoasă	359
7.3.3.2. Reglarea umorală	366
7.3.3.3. Integrarea reacțiilor nervoase și umorale	374
7.4. Circulația capilară	377
7.4.1. Particularități morfo-funcționale ale capilarelor	377
7.4.2. Reglarea circulației capilare	383
7.4.2.1. Reglarea nervoasă	383
7.4.2.2. Reglarea umorală	384
7.5. Circulația venoasă	387
7.5.1. Particularități morfo-funcționale ale sistemului venos	387
7.5.2. Funcțiile venelor	388
7.5.3. Factorii întoarcerii venoase	389
7.5.4. Presiunea venoasă	392
7.5.5. Reglarea circulației venoase	393
7.5.6. Timpul de circulație	395
7.6. Circulația limfatică	397

7.7. Particularități circulatorii regionale	399
7.7.1. Circulația coronariană	400
7.7.2. Circulația cerebrală	405
7.7.3. Circulația musculaturii scheletice	407
8. Fiziologia aparatului respirator (I. Haulică, Simona Slătineanu, Daniela Boișteanu)	409
8.1. Respirația pulmonară	410
8.2. Particularități morfo-funcționale ale aparatului respirator	411
8.2.1. Sistemul de conducte aeriene	412
8.2.2. Structura funcțională a plămânului	413
8.2.3. Vascularizația plămânului	415
8.2.3.1. Vascularizația nutritivă	415
8.2.3.2. Vascularizația funcțională	416
8.2.3.3. Circulația limfatică pulmonară	421
8.2.4. Inervația plămânului	421
8.3. Mecanica ventilației pulmonare	422
8.3.1. Mișcările cutiei toracice	423
8.3.2. Mișcările plămânului	426
8.3.3. Pleura	427
8.3.4. Ecuația mișcării sistemului toraco-pulmonar	430
8.3.4.1. Rezistența pulmonară	431
8.3.5. Travalul ventilator	433
8.3.6. Curba volum-presiune pulmonară	433
8.3.6.1. Histereza pulmonară	434
8.3.6.2. Surfactantul pulmonar	437
8.4. Ventilația pulmonară	439
8.4.1. Metode de studiu al ventilației pulmonare	441
8.4.2. Volume și capacități respiratorii	442
8.5. Schimburile gazoase la nivel alveolo-capilar	445
8.5.1. Factori care influențează transferul alveolo-capilar	447
8.5.2. Transferul gazelor respiratorii prin membrana alveolo-capilară	450
8.5.2.1. Transferul oxigenului	450
8.5.2.2. Transferul bioxidului de carbon	451
8.5.2.3. Difuziunea gazelor inerte	453
8.5.2.4. Transferul apei și al diferitelor soluții prin membrana alveolo-capilară	454
8.6. Transportul sanguin al gazelor respiratorii	457
8.6.1. Transportul sanguin al oxigenului	458
8.6.1.1. Forma solubilă a O <sub>2</sub>	458
8.6.1.2. Forma combinată a O <sub>2</sub>	460
8.6.1.3. Rezervele de O <sub>2</sub> ale organismului	469
8.6.2. Transportul sanguin al bioxidului de carbon	463
8.6.2.1. Forma dizolvată a CO <sub>2</sub>	470
8.6.2.2. Forma combinată a CO <sub>2</sub>	470
8.6.2.3. Curba de disociere a CO <sub>2</sub> sanguin	472
8.7. Respirația tisulară	473
8.7.1. Etapele respirației celulare	474
8.7.2. Dozarea gazelor respiratorii	478
8.8. Reglarea respirației	479
8.8.1. Reglarea nervoasă	480
8.8.2. Reglarea umorală	483
8.8.2.1. Controlul chemoreceptor central	483
8.8.2.2. Controlul chemoreceptor periferic	484
8.8.3. Alte reflexe care afectează respirația	485
8.8.4. Controlul voluntar al respirației	486
8.9. Reglarea bronhomotricității	487
8.9.1. Reglarea nervoasă	483
8.9.2. Reglarea umorală	490

8.10. Funcțiile nerespiratorii ale plămânului	491
8.10.1. Funcția antitoxică	491
8.10.2. Funcția metabolică	494
8.10.3. Funcțiile accesorii ale plămânului	496
8.11. Fenomenele auscultatorii pulmonare	496
8.12. Fonația	497
9. Fiziologia aparatului digestiv (I. Haulică, C. Neamțu)	501
9.1. Alimentația	501
9.1.1. Necesarul caloric al organismului	502
9.1.2. Rația alimentară	513
9.2. Fiziologia digestiei	520
9.2.1. Digestia bucală	524
9.2.1.1. Secreția salivară	524
9.2.1.2. Fenomenele mecanice ale digestiei bucale	530
9.2.1.3. Masticatia	530
9.2.1.4. Deglutiția	535
9.2.1.5. Secreția și motilitatea esofagiană	537
9.2.1.6. Reglarea deglutiției	533
9.2.2. Digestia gastrică	538
9.2.2.1. Secreția gastrică	540
9.2.2.2. Reglarea secreției gastrice	545
9.2.2.3. Explorarea secreției gastrice	555
9.2.2.4. Motilitatea gastrică	557
9.2.2.5. Reglarea motilității gastrice	562
9.2.2.6. Explorarea motilității gastrice	566
9.2.3. Digestia intestinală	567
9.2.3.1. Secreția pancreatică	567
9.2.3.2. Reglarea secreției pancreatice	571
9.2.3.3. Explorarea secreției pancreatice	574
9.2.3.4. Secreția și motilitatea biliară	574
9.2.3.5. Reglarea secreției și motilității biliare	579
9.2.3.6. Explorarea secreției și motilității biliare	583
9.2.3.7. Secreția intestinului subțire	583
9.2.3.8. Reglarea secreției intestinului subțire	587
9.2.3.9. Motilitatea intestinului subțire	588
9.2.3.10. Reglarea motilității intestinale	591
9.2.3.11. Secreția și motilitatea intestinului gros	593
9.2.3.12. Activitatea bacteriană intestinală	596
9.2.3.13. Defecația	597
9.2.4. Aerul digestiv	599
9.2.5. Fenomenele chimice ale absorbției	600
9.2.5.1. Digestia și absorbția glucidelor	600
9.2.5.2. Digestia și absorbția proteinelor	603
9.2.5.3. Digestia și absorbția lipidelor	605
9.2.5.4. Absorbția vitaminelor	610
9.2.5.5. Absorbția apei și a electroliților	611
9.2.5.6. Absorbția mineralelor	612
9.2.5.7. Absorbția sărurilor biliare	613
9.2.5.8. Absorbția și excreția prin colon	614
9.2.5.9. Alte căi de absorbție ale organismului	614
10. Metabolismul intermediar și energetic (I. Haulică)	617
10.1. Funcțiile metabolice ale ficatului	617
10.2. Reacții energogene celulare	619
10.3. Metabolismul hidrocarbonatelor	622
10.3.1. Căile de catabolizare a glucozei	623
10.3.2. Căile fosfogluconat	627
10.3.3. Gluconeogeneza	628

10.4. Metabolismul lipidic	628
10.4.1. Repartiția și transportul lipidelor	629
10.4.2. Metabolizarea trigliceridelor și formarea ATP	633
10.5. Metabolismul proteinelor	636
10.6. Metabolismul bazal	640
11. Fiziologia aparatului excretor (I. Haulică, G. Petrescu, Zenaida Petrescu)	643
11.1. Date de morfologie funcțională a rinichiului	644
11.1.1. Vascularizația rinichiului	647
11.1.2. Inervația rinichiului	650
11.2. Mecanismul de formare a urinei	651
11.2.1. Filtarea glomerulară	652
11.2.2. Funcțiile tubulare	657
11.2.2.1. Mecanismul transporturilor tubulare renale	662
11.2.2.2. Mecanismele de diluție și concentrare a urinei	673
11.3. Participarea rinichiului la menținerea echilibrului acido-bazic	679
11.3.1. Secreția tubulară a ionului de hidrogen	679
11.3.2. Reabsorbția de bicarbonat la nivelul rinichiului	680
11.3.3. Sistemul tampon fosfat disodic-fosfat monosodic	681
11.3.4. Secreția de amoniac	682
11.3.5. Limitele intervenției rinichiului în menținerea echilibrului acido-bazic	684
11.4. Funcția endocrină a rinichiului	684
11.4.1. Renina	684
11.4.2. Eritropoietina	687
11.4.3. Factorul vasodilatator renal (medulina)	688
11.4.4. Eliberarea de enzime kininogformatoare	691
11.5. Aspecte privind menținerea echilibrului glomerulo-tubular	692
11.5.1. Mecanisme fizice care intervin în reglarea funcției glomerulo-tubulare	693
11.5.2. Interacțiuni nervoase și umorale cu mecanismul presiune-natriureză-diureză	696
11.6. Lucrul rinichiul	697
11.7. Reglarea funcției renale	697
11.7.1. Mecanismele nervoase de reglare a funcției renale	697
11.7.2. Mecanismele hormonale de reglare a funcției renale	698
11.8. Explorarea funcțiilor rinichiului	704
11.8.1. Metode indirecte de explorare a funcțiilor rinichiului	704
11.8.2. Metode directe de explorare a funcțiilor rinichiului	709
11.9. Fiziologia căilor urinare	713
11.10. Fiziologia vezicii urinare. Mictiunea	714
11.10.1. Mecanismul neuro-reflex al mictiunii	715
12. Fiziologia pielii (Zenaida Petrescu, I. Haulică)	719
12.1. Funcția de protecție	720
12.1.1. Procesul de keratinizare	720
12.1.2. Melanogeneza	722
12.1.3. Producerea fanerelor (părul și unghiile)	724
12.1.3.1. Părul	724
12.1.3.2. Unghiile	725
12.2. Funcțiile de secreție și excreție ale pielii	726
12.2.1. Secreția sebacee	726
12.2.2. Secreția sudorală	727
12.3. Funcția senzorială a pielii	730
12.4. Funcția de apărare a pielii	731

12.5. Rolul pielii în menținerea homeostaziei organismului	732
12.5.1. Rolul pielii în homeostazia hidrică	732
12.5.2. Rolul pielii în reglarea hemodinamică	732
12.5.3. Rolul pielii în homeostazia hormonală	732
12.6. Funcția imunologică a pielii	732
12.7. Funcția de penetrabilitate a pielii	735
13. Fiziologia glandelor endocrine (I. Haulică)	737
13.1. Hipofiza	741
13.1.1. Date morfo-funcționale generale	742
13.1.2. Funcțiile hipofizei	743
13.1.3. Hormonii adenohipofizari și controlul hipotalamic al acestora	745
13.1.3.1. Hormonii hipofizotropi hipotalamici	745
13.1.3.2. Hormonul de creștere	747
13.1.3.3. Hormonul adrenocorticotrop	752
13.1.3.4. Hormonul tireotrop	757
13.1.3.5. Hormonii gonadotropi	759
13.1.3.6. Prolactina	763
13.1.3.7. Hormonul melanotrop	765
13.1.4. Hormonii retrohipofizari	766
13.1.4.1. Hormonul antidiuretic	766
13.1.4.2. Ocitocina	768
13.2. Suprarenalele	770
13.2.1. Hormonii corticosuprarenali	771
13.2.1.1. Biosinteza și metabolizarea hormonilor corticosuprarenali	772
13.2.1.2. Hormonii glucocorticoizi	774
13.2.1.3. Hormonii mineralocorticoizi	777
13.2.1.4. Hormonii sexoizi	781
13.2.2. Hormonii medulosuprarenali	781
13.2.2.1. Biosinteza, acțiunile și metabolizarea hormonilor medulosuprarenali	782
13.3. Gonadele	788
13.3.1. Gonadele feminine	788
13.3.1.1. Ciclul ovarian endometrial și menstruația	793
13.3.1.2. Reglarea secreției ovariene	794
13.3.1.3. Pubertatea	796
13.3.1.4. Menopauza	796
13.3.2. Gonadele masculine	796
13.3.2.1. Funcția exocrină a testiculelor	796
13.3.2.2. Funcția endocrină a testiculelor	798
13.4. Tiroida	802
13.4.1. Biosinteza hormonilor tiroidieni	802
13.4.2. Acțiunile biologice ale hormonilor tiroidieni	806
13.4.3. Reglarea secreției hormonilor tiroidieni	810
13.5. Pancreasul endocrin	812
13.5.1. Insulina	813
13.5.2. Glucagonul	819
13.5.3. Somatostatina	821
13.5.4. Polipeptidul pancreatic	821
13.5.5. Reglarea glucozei sanguine	821
13.6. Paratiroidale	823
13.6.1. Distribuția ionilor de calciu și fosfor	824
13.6.2. Hormonul paratiroidian (PTH)	826
13.6.3. Calcitonina	832
13.7. Epifiza	834
13.7.1. Particularități morfo-funcționale	834
13.7.2. Hormonii epifizari	835
13.8. Timusul	839

14. Hormonii locali (I. Haulică, C. Neamțu)	841
14.1. Monoaminele biogene	842
14.2. Hormonii locali peptidici	845
14.2.1. Sistemul renină-angiotensină	846
14.2.2. Sistemul kininogenaze-kinine	852
14.2.3. Hormonii gastro-intestinali	856
14.2.4. Opioidele endogene	860
14.2.5. Substanța P	863
14.2.6. Neurotensina	871
14.2.7. Factorul natriuretic atrial	871
14.3. Hormonii locali lipidici	873
15. Fiziologia reproducerii, nașterii și dezvoltării neonatale (I. Haulică, Ana Stratone)	877
15.1. Comportamentul sexual	877
15.2. Particularități funcționale ale perioadei de gestație	882
15.2.1. Rolurile placentei	883
15.2.2. Lichidul amniotic	888
15.2.3. Răspunsul organismului matern în perioada gestației	888
15.3. Particularități funcționale ale perioadei fetale și neonatale	890
15.4. Nașterea	904
15.4.1. Factori de declanșare și întreținere a travaliului	904
15.4.2. Modificări ale fluxului sanguin utero-placentar și ale placentei în travaliu	911
15.4.3. Modificări ale diversilor parametri funcționali la făt în timpul nașterii	912
15.4.4. Adaptări endocrine în sarcină și travaliu	913
15.4.5. Adaptări metabolice în sarcină și travaliu	914
15.4.6. Adaptări placentare în sarcină și travaliu	915
15.4.7. Durerea în timpul travaliului	915
15.5. Lactația	916
16. Particularități funcționale ale copilăriei (I. Haulică, Ana Stratone)	921
16.1. Perioada de nou-născut	921
16.2. Sugarul și copilul	924
17. Fiziologia senescenței (I. Haulică, O. Balțatu)	931
17.1. Date generale	931
17.2. Aspecte celulare ale îmbătrânirii	932
17.2.1. Teorii privind îmbătrânirea biologică	933
17.3. Modificări conformaționale	934
17.4. Modificări funcționale la nivelul diverselor țesuturi și organe	935
18. Fiziologia aparatului locomotor (I. Haulică, Fl. Topoliceanu)	947
18.1. Mișcarea, postura și dezvoltarea funcției locomotorii	947
18.2. Elemente de morfo-fiziologie osoasă	948
18.2.1. Osul ca țesut și material	948
18.2.1.1. Componentele celulare	949
18.2.1.2. Matricea extracelulară	950
18.2.1.3. Bazele morfo-fiziologice ale formării, creșterii și dezvoltării sistemului osos	951
18.2.2. Osul ca organ funcțional	955
18.2.2.1. Caracteristici structural-funcționale	956
18.2.3. Funcțiile sistemului osos	958

18.3. Elemente de morfo-fiziologie articulară . . . . .	958
18.3.1. Caracteristici morfo-funcționale generale . . . . .	960
18.3.1.1. Componente articulare . . . . .	960
18.3.2. Articulația ca unitate funcțională . . . . .	964
19. Elemente de morfo-fiziologie neuro-musculară (I. Haulică, Fl. Topoliceanu) . . . . .	967
19.1. Arhitectura histo-fiziologică a musculaturii striate . . . . .	968
19.1.1. Tipuri de fibre musculare . . . . .	969
19.2. Proprietățile fibrei musculare . . . . .	969
19.2.1. Permeabilitatea și polaritatea electrică . . . . .	969
19.2.2. Excitabilitatea . . . . .	970
19.2.2.1. Rolul ionilor în generarea excitabilității . . . . .	970
19.2.2.2. Geneza și conducerea excitației în fibra musculară striată . . . . .	971
19.2.3. Contractilitatea . . . . .	975
19.2.3.1. Bazele celulare ale contracției musculare . . . . .	975
19.2.3.2. Sistemul energogen al contracției musculare . . . . .	978
19.2.3.3. Manifestări termice . . . . .	980
19.2.3.4. Manifestări electrice musculare . . . . .	981
19.2.4. Elasticitatea . . . . .	981
19.2.5. Tonicitatea . . . . .	981
19.2.5.1. Mecanisme tonigene . . . . .	981
19.2.5.2. Implicații funcționale . . . . .	983
19.3. Musculatura scheletică la nivelul întregului organism . . . . .	983
19.3.1. Organizarea macroscopică a musculaturii scheletice . . . . .	983
19.3.2. Inervația musculară . . . . .	985
19.3.2.1. Inervația senzitivă . . . . .	985
19.3.2.2. Inervația motorie . . . . .	986
19.3.3. Particularități ale contracției musculare în organism . . . . .	988
19.3.3.1. Tipuri de contracții musculare . . . . .	988
19.3.3.2. Forța musculară . . . . .	990
19.3.3.3. Oboseala musculară . . . . .	992
19.3.4. Metabolismul muscular . . . . .	993
19.3.4.1. Consumul de oxigen . . . . .	993
19.3.4.2. Substratul energetic . . . . .	994
19.3.4.3. Formarea și stocarea compușilor fosfat-macroergici . . . . .	994
19.3.5. Troficitatea musculară . . . . .	994
19.4. Postura și locomotia umană . . . . .	995
19.4.1. Mecanisme generale ale posturii . . . . .	996
19.4.1.1. Criterii anatomo-biomecanice și fiziologice ale stării de postură . . . . .	996
19.4.2. Poziția ortostatică bipedă . . . . .	999
19.4.3. Mecanismele generale ale locomotiei . . . . .	1002
19.4.3.1. Noțiuni generale de dinamică și cinematică locomotorie . . . . .	1002
19.4.3.2. Biocinematica locomotiei . . . . .	1006
20. Fiziologia sistemului nervos (I. Haulică, G. Petrescu, Fl. Topoliceanu, C. Neamțu) . . . . .	1011
20.1. Organizarea funcțională a sistemului nervos . . . . .	1011
20.1.1. Sistemele senzitivo-senzoriale . . . . .	1012
20.1.2. Sistemele motorii sau efectoare . . . . .	1013
20.2. Elemente de histo-fiziologie neuronală . . . . .	1014
20.2.1. Neuronul . . . . .	1015
20.2.2. Neuroglia . . . . .	1017
20.2.3. Formarea, diferențierea și creșterea neuronilor . . . . .	1018

20.2.4. Transmiterea sinaptică — Generalități . . . . .	1019
20.2.4.1. Mediatori chimici în transmiterea sinaptică . . . . .	1021
20.2.4.2. Alți mediatori chimici . . . . .	1025
20.2.4.3. Polipeptide cu rol neuromodulator sinaptic . . . . .	1028
20.2.4.4. Rolul neuromodulator al prostaglandinelor (PG) . . . . .	1028
20.2.4.5. Mediația purinergică . . . . .	1029
20.2.4.6. Monoxidul de azot . . . . .	1029
20.3. Sisteme aferente senzitivo-senzoriale . . . . .	1029
20.3.1. Clasificarea receptorilor . . . . .	1030
20.3.2. Proprietățile generale ale receptorilor . . . . .	1032
20.3.3. Mecanisme de inițiere a impulsului la nivelul receptorilor senzitivo-senzoriali . . . . .	1035
20.3.4. Sistemul anex . . . . .	1037
20.3.5. Analiza și integrarea mesajelor senzitivo-senzoriale . . . . .	1037
20.4. Sensibilitatea exteroceptivă . . . . .	1039
20.4.1. Analiza și integrarea informațiilor exteroceptive . . . . .	1042
20.4.1.1. Transmiterea informațiilor pe calea sistemului cordoanelor posterioare . . . . .	1042
20.4.1.2. Cortexul somato-senzorial . . . . .	1045
20.4.1.3. Transmiterea informațiilor pe calea sistemului lemniscal spinal (sistemul cordoanelor antero-laterale) . . . . .	1047
20.5. Sensibilitatea interioceptivă . . . . .	1049
20.6. Sensibilitatea propioceptivă . . . . .	1050
20.6.1. Receptorii kinestezici . . . . .	1050
20.6.2. Căile de transmisie a propiocepției kinestezice . . . . .	1052
20.6.3. Mecanisme și implicații ale propiocepției kinestezice . . . . .	1055
20.7. Analizatorul vestibular . . . . .	1059
20.7.1. Particularități anatomo-funcționale . . . . .	1059
20.7.2. Căile de transmisie și integrare vestibulară . . . . .	1061
20.8. Analizatorul acustic . . . . .	1065
20.8.1. Sistemul de captare și transmisie . . . . .	1066
20.8.2. Sistemul de traducere . . . . .	1067
20.8.3. Sistemul de conducere . . . . .	1070
20.8.4. Sistemul central . . . . .	1071
20.8.5. Caracteristicile excitantului sonor . . . . .	1072
20.8.6. Rolul urechii medii . . . . .	1074
20.8.7. Rolul urechii interne . . . . .	1075
20.8.8. Rolul sistemului de conducere . . . . .	1076
20.8.9. Adaptarea și oboseala auzului . . . . .	1077
20.9. Analizatorul vizual . . . . .	1078
20.9.1. Particularități morfo-funcționale . . . . .	1079
20.9.1.1. Zona receptoare a analizatorului vizual . . . . .	1081
20.9.1.2. Segmentul intermediar al analizatorului vizual . . . . .	1083
20.9.1.3. Segmentul central al analizatorului vizual . . . . .	1086
20.9.2. Mecanismul fotorecepției . . . . .	1089
20.9.3. Acuitatea vizuală . . . . .	1093
20.9.4. Vederea culorilor . . . . .	1095
20.9.5. Simțul formelor . . . . .	1097
20.9.6. Simțul stereoscopic . . . . .	1098
20.9.7. Acomodarea oculară . . . . .	1099
20.10. Analizatorul gustativ . . . . .	1106
20.10.1. Particularități structurale . . . . .	1106
20.10.2. Stimularea mugurelui gustativ . . . . .	1107
20.10.3. Transmisia impulsurilor gustative . . . . .	1108
20.10.4. Excitanții receptorilor gustativi . . . . .	1110
20.10.5. Senzația gustativă . . . . .	1110

20.10.6. Adaptarea gustativă	1113
20.10.7. Explorarea gustativă	1113
20.11. Analizatorul olfactiv	1115
20.11.1. Particularități structurale	1115
20.11.2. Stimularea receptorilor olfactivi	1119
20.11.3. Senzația olfactivă	1119
20.11.4. Adaptarea olfactivă	1121
20.11.5. Explorarea funcției olfactive	1122
20.12. Funcțiile motorii ale sistemului nervos	1122
20.12.1. Zone și centri motori	1124
20.12.1.1. Cortexul motor	1124
20.12.1.2. Formațiuni motorii subcorticale	1127
20.12.1.3. Măduva spinării	1130
20.12.1.4. Cerebelul	1131
20.12.2. Căile motorii de conducere	1134
20.12.3. Mecanisme motorii corticale	1142
20.13. Fiziologia sistemului nervos vegetativ	1147
20.13.1. Particularități morfo-funcționale	1148
20.13.1.1. Componenta vegetativă intranevraxială	1149
20.13.1.2. Componenta vegetativă extranevraxială	1152
20.13.1.3. Dualitatea inervației vegetative eferente	1154
20.13.2. Transmiterea umorală în sistemul nervos vegetativ	1155
20.13.2.1. Mediația colinergică	1156
20.13.2.2. Mediația adrenergică	1160
20.13.2.3. Mediația dopaminergică	1167
20.13.2.4. Alte substanțe mediatore	1168
20.13.2.5. Cotransmițători și modulatori vegetativi	1168
20.13.2.6. Fibre vegetative non-adrenergice și non-colinergice	1169
20.13.3. Funcțiile sistemului nervos vegetativ	1170
20.13.3.1. Rolul integrativ al sistemului nervos vegetativ	1176
20.14. Modalități de funcționare a sistemului nervos	1180
20.14.1. Activitatea reflexă	1180
20.14.1.1. Arcul reflex	1181
20.14.1.2. Proprietățile fundamentale ale reflexelor	1185
20.14.2. Reflexele somatice medulare	1187
20.14.2.1. Reflexele medulare monosinaptice	1188
20.14.2.2. Reflexele medulare polisinpaptice	1190
20.14.3. Reflexele vegetative medulare	1193
20.14.4. Reflexele bulbare	1194
20.14.5. Reflexele protuberanțiale	1195
20.14.6. Reflexele mezencefalice	1197
20.15. Somnul și veghea	1202
20.15.1. Etapele de desfășurare a stării de somn	1203
20.15.2. Efectele fiziologice ale somnului	1209
20.15.3. Mecanisme de producere a somnului	1210
20.15.4. Mecanisme neuro-climice implicate în somn și veghe	1214
20.15.5. Visele	1216
20.15.6. Starea de vigilență	1217
20.15.7. Periodicitatea nictemerală a stărilor de veghe și somn	1217
20.16. Reglarea comportamentului alimentar	1219
20.16.1. Mecanismul de scurtă durată al reglării aportului alimentar	1219
20.16.1.1. Alte mecanisme reglatoare ale comportamentului alimentar	1222
20.16.2. Mecanismul de lungă durată al reglării aportului alimentar	1227
20.16.3. Reglarea ingestiei de lichide	1228
20.17. Bazele neuro-fiziologice ale durerii	1233
20.17.1. Tipuri de durere	1231

20.17.2. Structurile neuro-anatomice ale durerii	1232
20.17.2.1. Stimuli algogeni, suprafețe receptoare	1232
20.17.2.2. Medierea extranevraxială a durerii	1234
20.17.2.3. Medierea intranevraxială a durerii	1235
20.17.3. Modularea durerii	1237
20.17.4. Neuro-chimia durerii	1240
20.17.5. Aspecte particulare ale comportamentului la durere	1243
20.17.5.1. Hiperalgeziile și alte sindroame algice	1245
20.18. Funcțiile nervoase superioare	1246
20.18.1. Conștiința	1247
20.18.1.1. Baze anatomico-fiziologice	1247
20.18.2. Memoria	1249
20.18.2.1. Tipuri de memorie	1249
20.18.2.2. Localizarea proceselor nervoase de memorare	1251
20.18.2.3. Bazele fiziologice ale memoriei	1252
20.18.3. Procesul de învățare	1255
20.18.3.1. Modalități de învățare	1255
20.18.4. Inteligența	1260
20.18.5. Gândirea	1260
20.18.6. Vorbirea	1262
20.18.7. Afectivitatea	1265
20.19. Activitatea bioelectrică a scoarței cerebrale	1267
20.19.1. Traseul EEG normal	1267
20.19.2. Utilizarea electroencefalogrammei în clinica umană	1269
20.19.3. Potențiale evocate la nivelul scoarței cerebrale	1271
20.20. Lichidul cefalorahidian	1273
21. Elemente de fiziologie ambientală (I. Haulică, V. Rusu)	1275
21.1. Homeostazie și adaptare	1275
21.2. Bioritmicitatea	1282
21.2.1. Caracteristicile generale ale unui bioritm	1284
21.2.2. Cronofiziologia umană	1285
21.2.3. Variații fiziologice și patologice ale bioritmurilor	1287
21.3. Temperatura corporală și mediul ambiant	1288
21.3.1. Echilibrul termic	1290
21.3.2. Reglarea temperaturii corporale	1294
21.3.3. Factorii de apărare contra frigului și căldurii	1297
21.4. Efectele fiziologice ale altitudinii	1299
21.4.1. Efectele expunerii acute	1300
21.4.2. Efectele expunerii cronice	1303
21.5. Date actuale de fiziologie aerospațială	1304
21.5.1. Date sintetice asupra atmosferei terestre	1305
21.5.2. Probleme fiziologice ale zborului în atmosferă	1307
21.5.3. Aspecte fiziologice și fiziopatologice întâlnite în cosmonautică	1310
21.5.3.1. Atmosfera artificială din cabina spațială	1310
21.5.3.2. Mediul cosmic sau spațial	1312
21.5.3.3. Consecințele accelerației și decelerației	1313
21.5.3.4. Starea de imponderabilitate	1315
21.6. Fiziologia mediului hiperbaric	1318
21.6.1. Submersia în incinte rigide	1319
21.6.2. Scufundarea directă în mediul acvatic	1320
21.6.3. Efectele hiperbarismului și gazelor la presiune crescută asupra organismului	1321
21.6.4. Problemele esențiale ale imersiei	1325



21.6.5. Problema decompresiei . . . . .	1327
21.6.6. Alternative și metode de intervenție submarină . . . . .	1328
21.7. Elemente de fiziologie a efortului . . . . .	1329
21.7.1. Particularități ale contractilității musculare în efort . . . . .	1329
21.7.2. Tipuri de efort fizic . . . . .	1330
21.7.3. Cheltuielile energetice în efort . . . . .	1331
21.7.4. Surse energetice în efort . . . . .	1332
21.7.5. Reacții fiziologice în efort . . . . .	1335
21.7.6. Constante sanguine în efort . . . . .	1339
21.7.7. Termoreglarea în timpul efortului . . . . .	1340
21.7.8. Oboseală — refacere . . . . .	1341
Bibliografie selectivă . . . . .	1343
Index alfabetic . . . . .	1347

## DATE INTRODUCTIVE

### privind definiția și evoluția fiziologiei

Insușirea unei științe nu este posibilă fără cunoașterea dezvoltării sale —  
A. Comte.

Fiziologia, ca știință a funcțiilor materiei vii, se ocupă cu studiul proceselor și constantelor normale ale structurilor biologice superioare organizate, începând cu celula și agregatele celulare din diversele țesuturi și organe și sfârșind cu organismul uman, entitatea biologică cea mai evoluată.

Termenul de fiziologie este de origine greacă (physis=principiu dător de viață; logos=știință) și a fost introdus în medicină de către Fernell (1542) pentru a sublinia latura explicativă a practicii medicale. Împunându-se din nevoia cunoașterii funcțiilor normale ale organismelor vii, ca termen de referință a diverselor stări patologice, cunoștințele fiziologice au stat dintotdeauna la baza atât a medicinei curative, cât și a celei preventive. Denumită și anatomia în mișcare sau anticamera patologiei, fiziologia a abordat de la început nu numai modul cum se desfășoară procesele vitale, ci și factorii care le determină și mecanismele lor de întreținere.

Pe de altă parte, multe din problemele patologiei medicale neputând fi studiate decât prin intermediul cercetărilor experimentale, fiziologia a întregit investigațiile clinice cu experimente pe animale de laborator. În felul acesta, medicina, ca știință a vieții și suferinței umane, a beneficiat tot mai substanțial de pe urma cunoștințelor oferite de științele fiziologice. Dacă obiectul fiziologiei a fost clar conturat încă de la începuturile sale, evoluția acesteia a fost lentă și anevoioasă din cauza concepțiilor filozofice dominante și a lipsei de metode și tehnici adecvate. De aceea, începuturile fiziologiei se pierd în negura vremurilor, confundându-se cu ale practicii medicale. După o primă etapă naturalist-filozofică, inaugurată de Hipocrat din Cos (sec. V. î.e.n.), a urmat etapa anatomică, dominată de școala galenică (Galenus, sec. II e.n.) din Roma, a cărei orientare structuralistă se sfârșește abia în epoca Renașterii, cu unele analogii și ipoteze mecaniciste. Asemănând omul cu o mașină, inima cu o pompă și rinichiul cu un filtru, această nouă etapă materialist-mecanicistă incită la cercetări pe animale vii, punându-se bazele medicinei experimentale și fiziologiei științifice. La rândul lor, progresele tehnice din

secolele al XVII-lea și al XVIII-lea creează tendința firească la aplicare a datelor de fizică și chimie la procesele vitale.

W. Harvey face prima descriere corectă a circulației în lucrarea: *Exercitatio de motu cordis et sanguinis* (1628), Malpighi (1661) descrie, la scurt timp după inventarea microscopului de către Anton Loewenboeck, circulația capilară ca punet de legătură între artere și vene, iar Haller (1727) măsoară presiunea și volumul sanguin, stabilind rolul rezistenței periferice în producerea variațiilor tensionale. Secolul al XVIII-lea este dominat de altfel de aforismul lui Haller, după care anatomia face descrierea organelor și fiziologia explică funcțiile lor. Paracelsus propune extinderea fenomenelor chimice la procesele vitale, iar Lavoisier, descoperind că respirația asigură oxidațiile tisulare, arată că la baza vieții nu stau fenomene supranaturale, ci procese metabolice. Organismul nu mai este conceput ca o piesă mecanică, ci ca un laborator chimic. Se pun astfel bazele orientării bioenergetice în fiziologie, care va cunoaște un mare avânt în secolul următor, odată cu introducerea unor tehnici fizico-chimice din ce în ce mai perfecționate în arsenalul metodologic al cercetărilor biomedicale. Conform acestei noi concepții, toate manifestările vitale se realizează pe seama consumului de substanțe nutritive din mediul înconjurător, cu participarea oxigenului ca factor indispensabil de combustie.

Paralel cu datele de chimie fiziologică, se impun cercetările de fiziologie a sistemului neuro-muscular, efectuate de Galvani, Du Bois Reymond, Helmholtz, Müller, von Brücke etc. Între timp, Fluorens (1803) descoperă centrul respirator bulbar, iar Secenov (1858) descrie reflexele creierului. Un aport deosebit a fost adus de Cl. Bernard prin descoperirea nervilor vasomotori, a funcțiilor glicogenolitice ale ficatului și constanței mediului intern. Opera sa de concepție — „Introducere în studiul medicinei experimentale” (1865) — a influențat profund evoluția ulterioară a fiziologiei, deschizând calea cercetărilor care au dus la descoperirea glandelor endocrine de către Brown Séquard (1890) și la formularea conceptului actual de homeostazie (Cannon, 1932).

Din aceeași perioadă datează cercetările lui Lancereaux (1887) asupra rolului endocrin al pancreasului, precum și denumirea de hormoni dată de Bayliss și Starling (1902) unei substanțe secretate de mucoasa duodenală (secretina) cu rol reglator asupra secreției pancreatice.

În domeniul neurofiziologiei, Sherrington (1897) introduce noțiunea de sinapsă, pentru a defini relațiile de contiguitate dintre neuroni, la scurt timp după descoperirea acestora de către Ramon y Cajal (1890), ca entități morfo-funcționale distincte ale sistemului nervos, iar Pavlov (1904) introduce metoda reflexelor condiționate în studiul activității nervoase superioare.

Progrese mari s-au înregistrat și în domeniul fiziologiei sistemului nervos vegetativ, ca cea de a doua cale eferentă a sistemului nervos cerebro-spinal, prin cercetările lui Gaskell (1880), Langley (1898), Dale (1934) etc.

La descoperirea mediației chimice simpatico-parasimpatice de către Otto Loewi (1921) s-a adăugat participarea zonelor reflexogene și a centrilor organo-vegetativi la reglarea neuro-umorală a marilor funcții ale organismului (circulație, respirație, digestie, excreție etc.). În plus, s-a precizat că principalele reacții de apărare și adaptare la condițiile variabile ale mediului extern sau intern se realizează cu participarea sistemului simpatico-adrenergic, pe de o parte, și a complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, pe de alta. Una din primele dovezi morfologice ale legăturilor neuro-vasculare dintre hipotalamus și hipofiză, ca structură complexă de comandă și control al reacțiilor adaptative neuro-endocrino-metabolice, a fost adusă de Gr. T. Popa și Unna Fielding (1930) prin descoperirea sistemului port hipotalamo-hipofizar. Aceasta a constituit baza de plecare a cercetărilor ulterioare privind neurosecreția hipotalamică și factorii de eliberare a hormonilor adenohipofizari, ducând la conceptul actual despre hipotalamus ca glandă endocrină diencefalică. Contribuții valoroase la progresul cunoștințelor de fiziologie a glandelor endocrine au adus și profesorii Paulescu, Parhon și elevii lor, prin cercetările asupra hormonilor pancreatici și epifizari. Prof. N. Paulescu (1921) a descoperit, după cum se știe, hormonul pancreatic hipoglicemiant insulina (pancreina), înaintea lui Banting, MacLeod și Best (1922), fiind frustrat de binemeritul premiului Nobel atribuit acestora. La rândul lor, profesorul Parhon și colaboratorii au contribuit substanțial la cunoștințele actuale privind rolul endocrin și metabolic al epifizei de „reglator al reglatorilor”, respectiv al complexului hipotalamo-hipofizar, de către hormonii indolici și peptidici epifizari.

Fiind vorba de contribuții românești la evoluția fiziologiei, trebuie arătat că profesorul D. Danielopolu (1928) și doctorul Ștefan Odobleja (1938), interpretând reglările fiziologice prin prisma aferenței inverse, cu mult înainte ca Norbet Wiener (1940) să fi pus bazele ciberneticii, sunt considerați precursori ai biociberneticii.

Numeroase alte achiziții cognitive și aplicative s-au obținut în ultimele decenii grație progreselor tehnice și orientării cauzal-analitice a fiziologiei:

— s-a reconsiderat conceptul clasic: „un neuron un mediator chimic”, aducându-se dovezi experimentale în favoarea neurotransmiterilor umorale duble sau triple;

— s-a precizat rolul de mediator chimic sau contranșmițător al unor aminoacizi (acid glutamic, glicină, GABA) și peptide biologice (VIP, NPY, substanța P, neurotensina, peptide opioide etc.);

— s-a întregit capitolul hormonilor clasici cu cel al hormonilor locali, denumiți și factori autacoizi, secretați de sistemul endocrin difuz, paracrin sau APUD;

— s-au descoperit prostaglandinele, prostaciclina, tromboxanii și leucotrienele, ca produși biologic activi de natură lipidică;

— s-au făcut noi precizări privind participarea receptorilor, canalelor ionice și a pompelor active membranare la generarea manifestărilor electrice, mecanice, secretorii și nervoase celulare etc.

Multe din aceste descoperiri au devenit posibile datorită utilizării pe scară tot mai largă a tehnicilor biochimice, histochimice, imunohisto-fluorescente, radioimunologice și microelectrofiziologice moderne. Deși s-au smuls noi și numeroase așchii din stânca de granit a necunoscutelor materiei vii, nu se știe încă la modul exact ce este viața. Nici starea de sănătate, care constituie principalul obiect de studiu al fiziologiei, n-a putut fi definită în mod satisfăcător din punct de vedere fiziologic. Fiind vorba de concepte de referință ale fiziologiei și medicinei în general, în încheierea acestei scurte introduceri istorice vor fi făcute succinte referiri asupra evoluției și stadiului actual al cunoștințelor privind conținutul noțiunilor de viață și sănătate.

Referitor la viață, dacă ne limităm la definițiile simplificatoare din manualele sau dicționarele curente, se poate găsi cu relativă ușurință o formulare. În realitate, o tratare riguros științifică a vieții este extrem de dificilă. Obstacolul principal îl constituie faptul că, deși științele biologice se află într-o etapă de dezvoltare suficient de avansată, întrucât dispun de metode analitice care țintesc cele mai subtile niveluri de organizare a materiei vii, explicarea unora dintre însușirile ce caracterizează esența vieții nu este încă satisfăcătoare.

În evoluția conceptului de viață s-au întâlnit adeseori filozofii cu cercetătorii din domeniul biologiei, primii conferind definițiilor apartenența la un concept sau o doctrină filozofică, iar ultimii concentrând formulările asupra esenței vieții la probele ce rezultau din cunoașterea științifică a celui mai complex fenomen din natură. Astfel, în timp ce mulți din marii biologi ai secolului al XIX-lea neagă posibilitatea de a defini viața, ca în cazul lui Pasteur de exemplu, gânditorii materialisti o consideră drept formă de mișcare a materiei vii. Semnificativ din acest punct de vedere este definiția următoare: „Viața este modul de existență a corpurilor albuminoide prevăzute cu capacitatea de autoreînnoire continuă a elementelor chimice ale acestora”. Punând accentul pe mișcare și reinnoire, această definiție conține prima trăsătură de esență a fenomenelor vieții, metabolismul. Ulterior, odată cu dezvoltarea și perfecționarea tehnicilor de biologie și fiziologie celulară, accesul către caracteristicile esențiale ale vieții a fost facilitat. Ca urmare, în afara metabolismului au fost considerate ca trăsături definitorii ale vieții autoreproducerea, creșterea și adaptarea. Aceste proprietăți depind de programul genetic propriu fiecărui organism și de influența factorilor de mediu.

La rândul lor, bioenergeticienii, invocând cel de al doilea principiu al termodinamicii, consideră că materia vie este anti-entropică, întrucât se opune tendinței de destrucție și disipare a energiei exercitate de mediu. În acest sens, este de menționat definiția vieții dată de Schrödinger (1969) în cartea sa — „What is life?” (Ce este viața?): „Viața este o insulă de ordine în oceanul imens al dezordinii entropice”. Datorită anti-entropiei, materia vie este capabilă să-și păstreze structura și să evolueze către un plus de complexitate pe seama preluării energiei potențiale din materia brută și utilizării ei în scop energetic, plastic sau funcțional. Agregatele moleculare rezultate se organizează în celule, com-

plexe celulare și organisme, realizând cu mediul înconjurător schimburi de substanțe, energie și informații. Laboratorul vital se comportă astfel ca un sistem deschis, autoreglat și adaptat la necesitățile variabile ale materiei vii.

Prin prisma acestor puncte de vedere, viața poate fi considerată ca o formă superioară de mișcare a materiei, rezultată prin evoluție sub influența selecției naturale și caracterizată prin metabolism, autoreproducere, autoreglare și adaptare la condițiile variabile ale mediului extern și/sau intern. La baza sa stau procese fizico-chimice și biologice de o complexitate deosebită, insuficient cunoscute deocamdată.

Atât timp cât reproducerea celulei vii n-a putut fi realizată în condiții experimentale de laborator, originea vieții rămâne obiectul diverselor teorii (creționiste, panspermiei, generației spontanee, evoluționiste etc.) asupra biogenezei. De un credit crescând se bucură teoriile evoluției chimice (Oparin, 1924; Haldane, 1926), conform cărora viața a apărut și evoluat în apa oceanelor în urma acțiunii energiilor înalte solare asupra pământului abiotic și atmosferei primare. Ca rezultat al unui îndelungat proces de evoluție, majoritatea autorilor consideră că viața are la bază reacții biochimice înalt diferențiate, generatoare de creștere, autoreproducere și realizare a diverselor forme de activitate specifică materiei vii, adaptate și întreținute în limite constante grație echilibrelor homeostazice.

Cea de a doua noțiune intim legată de viață privește sănătatea definită de OMS ca starea de bine și confort fizic, psihic și social, în absența oricărei boli sau infirmități clinice. În esență, este vorba de relația armonioasă între structuri și funcții ca rezultat al echilibrelor homeostazice și capacității de adaptare la mediu.

Factorii de menținere a sănătății ca expresie a normalității sunt endogeni și exogeni. Din prima categorie fac parte factorii genetici, care conferă particularitățile genotipice și fenotipice ale individului, influențate de agenții chimici (teratogeni), fizici, alimentari etc. Ei asigură calitatea stofei biologice, starea morfo-funcțională a țesuturilor și aparatelor, precum și reacțiile neuro-endocrino-metabolice de apărare și adaptare la diversele suprasolicitări. La rândul lor, factorii exogeni sunt reprezentați de influențele exercitate în permanență asupra organismului de agenții fizici, chimici, biologici, geografici și cosmici din mediul înconjurător. La aceștia se adaugă factorii socio-economici (familiali, culturali, educaționali, profesionali, relaționali etc.), producători de reacții stresante de diferite grade.

Capacitatea de apărare, adaptare și rezistență a organismului uman la variațiile mediului intern sau extern fiind limitată, diversele agresiuni sau suprasolicitări pot determina alterarea stării de sănătate, ca expresie a „status quo” homeostazic, și instalarea bolii. Ca stare patologică rezultată prin depășirea echilibrelor homeostazice sau alterări structurale, boala reprezintă ansamblul fenomenelor obiective și subiective anormale provocate de cauze endogene sau exogene. Numai cunoscând factorii de menținere a sănătății și de producere a bolilor pot fi etichetate, prevenite sau

tratate corect stările patologice. De aceea, principiul de bază al medicinei: „Primum non nocere“, impune cunoștințe fecunde nu numai de patogeneză, ci și de sanogeneză.

Deși conținutul noțiunilor privind viața și sănătatea este perfectibil, cuantumul cunoștințelor de fiziologie acumulat până în prezent asigură baza de plecare corespunzătoare și termenii de referință indispensabili oricărui act medical, fie el curativ, preventiv sau recuperator.

## FIZIOLOGIE GENERALĂ ȘI CELULARĂ

## 1. ORGANIZAREA STRUCTURAL-FUNCȚIONALĂ A MATERIEI VII

Organismul uman constă din aproximativ  $1 \times 10^{17}$  *celule* grupate în numeroase tipuri și subtipuri. Fiecare tip de celulă este rezultatul exprimării preferențiale a acelor gene din genomul celular comun care se leagă de funcția sa specializată. Celulele, de unul sau mai multe tipuri, împreună cu produșii lor formează *țesuturi*. Țesuturile, integrate în moduri specifice, formează *organe*. Treapta de integrare și mai elaborată este reprezentată de *tracturi* și *sisteme*, care realizează funcții și mai complexe, înalt integrate. Treapta finală de organizare pe plan biologic este reprezentată de *organismul întreg*. Acesta poate fi, prin urmare, privit ca un vast agregat format din miliarde de unități celulare semiautonomă, care trăiesc, funcționează și interacționează în comun, fără tulburări perceptibile atât timp cât organismul este sănătos. Bolile, indiferent de nivelul la care se manifestă (organism întreg, sistem, organ, țesut), își au originea în celule și afectează celule. Citând pe savantul de origine română E. Palade, se poate afirma că „bolile sunt bazic rezultatul malfuncției celulare cumulate“.

### 1.1. COMPOZIȚIA CHIMICĂ A MATERIEI VII

Celula reprezintă cel mai simplu nivel de organizare a materiei vii, la care apare pentru prima oară cea mai importantă caracteristică — capacitatea de autoreproducere. Sub acest nivel se află structurile subcelulare (*organite*), alcătuite din macromolecule organice, formate, la rândul lor, din elemente chimice, aceleași pentru materia vie, ca și pentru cea lipsită de viață din mediul înconjurător.

#### 1.1.1. ELEMENTELE CHIMICE DIN STRUCTURA MATERIEI VII

În organismul viu se descrie prezența a două categorii de elemente chimice: elementele plastice, sau macroelementele, ce se află în cantități relativ mari și contribuie semnificativ la constituirea structurilor vii; microelementele, oligoelementele sau infinitele celulare, joacă mai ales un

rol catalitic și sunt prezente în cantități extrem de reduse, adesea sub formă de urme.

**Macroelementele celulare.** Grupul macroelementelor constituie aproximativ 99,7% din materia vie, fiind reprezentate de C, O, H, N, S, P, Cl, Na, K, Ca, Mg. Aproximativ 95% din greutatea organismului este reprezentată de C, O, H și N, ce realizează structurile ternare și cuaternare caracteristice materiei vii dezvoltate pe planeta noastră.

**Carbonul (C).** Cele cca 14 kg de carbon conținute într-un organism de 70 kg sunt asigurate organismelor animale heterotrofe prin aportul de substanțe organice sintetizate de plante (organisme autotrofe) ce utilizează  $\text{CO}_2$  atmosferic. Ca element tetravalent, carbonul participă la formarea scheletului aciclic sau ciclic (poli- și/sau heterociclic), caracteristic substanțelor organice. Legăturile formate înmagazinează mari cantități de energie, ce sunt eliberate și utilizate în diversele activități ale organismului în cursul proceselor de respirație celulară.

**Oxigenul ( $\text{O}_2$ ).** Atmosfera reprezintă principala sursă de oxigen. Menținerea celor 44 kg de oxigen existente într-un organism de 70 kg se realizează în cadrul unui schimb continuu, cunoscut sub numele de respirație. Absența oxigenului atmosferic este incompatibilă cu menținerea proceselor vitale. Energia necesară menținerii acestor procese își are originea în procesele oxidării celulare. Activat de enzimele lanțului respirator, oxigenul este principalul acceptor al protonilor, formând apa metabolică și eliberând mari cantități de energie stocată în legăturile macroergice ale ATP și PC.

**Hidrogenul ( $\text{H}_2$ ).** Conținutul organismului în hidrogen (7 kg/70 kg greutate) este asigurat printr-un aport continuu de apă și substanțe organice reduse. Prin intermediul hidrogenului se realizează transferul de electroni și formarea punților de hidrogen caracteristice substanțelor organice. Prin același mecanism, hidrogenul participă la procesele oxidative biologice. Implicat în menținerea echilibrului acido-bazic, hidrogenul mai participă și la sinteza HCl, schimburile ionice membranare etc. Gradientul protonic este generatorul de energie care permite formarea ATP la nivel mitochondrial (teoria chimiosmotică — Mitchell).

**Azotul ( $\text{N}_2$ ).** Reprezentând aproximativ 14% din greutatea organismului, azotul este introdus sub forma combinațiilor azotate organice (mai ales proteice). Procesul de organificare a azotului atmosferic și mineral este realizat de organismele vegetale autotrofe. La acest ciclu biologic al azotului participă ca verigă obligatorie bacteriile din sol, care mineralizează atât azotul atmosferic (*Azotobacter*, b. *Radicalicola*), cât și combinațiile organice (amoniac, acid uric, uree etc.) ajunse în sol (*Nitromonas*, *Nitrosomonas*). Azotul participă la realizarea structurii proteinelor, dar și a unor componente glucidice (hexozamina) și a unor baze azotate (purine, pirimidine) indispensabile structurii și funcției acizilor nucleici.

**Sulfur (S).** Sulfatul preluat din sol de către plante sunt transcrăți organismelor animale, mai ales în forma redusă (grupări SH). În această formă sau sub alte forme (oxidată), sulfurul reprezintă 0,65% din greutatea organismului (cca 450 g la 70 kg greutate). Prezența sa este obligatorie, condiționând formarea aminoacizilor cu sulfură (metionină, cisteină, cistină).

Punțile disulfidice ( $-\text{S}-\text{S}-$ ) conferă rigiditate polimerilor organici (fibrină) și asigură, alături de grupările SH, structura terțiară a proteinelor, condiționând, totodată, activitatea unor enzime. În forma oxidată (sulfat), sulfurul participă la formarea unor glucide complexe (acizii condroitinsulfurici și mucitinsulfurici, heparină etc.), precum și la procesele de detoxifiere hepatică prin sulfoconjugare.

**Fosforul (P).** Prezent în proporție de 0,5—0,6% (cca 440 g la un organism de 70 kg), fosforul joacă un rol esențial în energetica celulară, contribuind la formarea legăturilor macroergice din ATP și PC. Fosfații de calciu conferă scheletului rigiditatea caracteristică, iar, în forme circulante, reprezintă o importantă capacitate tampon în menținerea echilibrului acido-bazic. Fosfolipidele și fosfoproteinele sunt componenți esențiali ai membranelor și altor structuri intracelulare. Concentrația sanguină a fosforului este de 3,3—3,5 mg/dl (2,4—2,6 mEq/l). Metabolismul fosforului este strâns legat de cel al calciului. Raportul  $\text{PO}_4^{3-}/\text{Ca}^{2+}$  este menținut la valoarea de 1/3, dirijând absorbția și eliminarea corespunzătoare a celor două substanțe. Asimilarea fosfaților din sol este asigurată de organismele vegetale.

**Calciul (Ca).** Organismul conține calciu în proporție de cca 1,4—1,5% (0,95—1,10 kg la 70 kg greutate). Majoritatea acestei cantități (99%) se găsește în structura scheletului. Restul calciului aflat în organism se găsește fie în formă ionizată (calciu „liber”), fie legat mai ales cu proteinele. Ionii de calciu contribuie la stabilizarea membranelor celulare și lizozomale, la cuplarea excitației cu contracția sau cu secreția, la fagocitoză, coagulare etc. Calcemia normală variază în jur de 10 mg/dl (5 mEq/l). Scăderile prin aport insuficient sau dezechilibrele endocrine (hipoparatiroidism) se însoțesc de tulburări ale excitabilității neuro-musculare (tetanie) și ale homeostaziei osoase (osteomalacie, rahitism etc.).

**Clorul ( $\text{Cl}_2$ ).** Prezența celor 125 g de clor dintr-un organism de 70 kg este asigurată printr-un aport alimentar zilnic de 3—5 g. Concentrația sa extracelulară, de 103 mEq/l, contrastează puternic cu concentrația citoplasmatică, menținută la valori de cca 4 mEq/l. Se elimină sub formă de cloruri. Ionii de clor participă la menținerea potențialului de repaus al membranei și al echilibrului hidroosmotic. În unele țesuturi (cardiac, nervos), creșterea fluxului de clor contribuie la evoluția potențialelor de acțiune.

**Sodiul (Na).** Menținerea constantă a cantității de sodiu în organism (55 g/70 kg) se datorează unui aport alimentar mediu de 5—6 g/zi. Concentrația intracelulară de sodiu variază în jur de 10 mEq/l, în timp ce, extracelular, atinge valori de 142 mEq/l. Această repartitie inegală, menținută prin permeabilitatea selectivă a membranei și prin mecanismele de transport activ, contribuie la apariția potențialului de repaus transmembranar. Influxul de sodiu în momentul stimulării este mecanismul responsabil de depolarizare membranară și declanșare a potențialului de acțiune. Sodiul contribuie la menținerea echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic. Retenția sodată determină apariția senzației de sete și a edemelor, în timp ce pierderea exagerată de sodiu determină astenie musculară, crampe, cefalee și vărsături.

**Potasiul (K).** Necesarul zilnic de 3 g asigură menținerea unei cantități totale de 180 g potasiu în organism. Fiind principalul cation intracelular (cca 98%), potasiul asigură presiunea osmotică intracelulară, participând, totodată, la menținerea potențialului de repaus, a excitabilității celulare și la repolarizarea din cursul potențialului de acțiune. Intervine cu rol reglator și în procese biochimice, cum ar fi sinteza de proteine, glicogen etc.

**Magneziul (Mg).** Cele 35 g de magneziu existente în organism se localizează predominant intracelular (5—30 mEq/l, față de 1,5 mEq/l extracelular). Contribuind la echilibrul osmotic intracelular, Mg acționează frecvent ca agonist competitiv al calciului și ca activator enzimatic. Este miorelaxant prin mecanismul inhibării procesului de eliberare a acetilcolinei. Posedă proprietăți ganglioplegice și vasodilatatoare directe.

**Oligoelementele celulare.** Cu toate că reprezintă mai puțin de 0,1% din greutatea organismului, aceste elemente joacă un rol esențial în desfășurarea unor procese vitale. Prezența lor condiționează activitatea majorității sistemelor de biocataliză (enzimatică etc.), iar carența în acești factori determină tulburări grave, cu consecințe adesea fatale pentru organism.

**Fierul (Fe).** Datele cantitative și funcționale privind acest element de covârșitoare importanță pentru organism sunt discutate pe larg în capitolul privind fiziologia sângelui. Cele aproximativ 5 g de fier existente în organism sub diferite forme condiționează procese vitale, cum ar fi transportul gazelor (hemoglobina) sau eliberarea energiei în lanțul respirator (citocromii).

**Cuprul (Cu).** Concentrația circulantă a cuprului variază între 92 și 123 μg/dl. Necesarul zilnic asigurat prin alimente este de cca 2 mg în condițiile unei eliminări egale prin bilă, fecale și urină. Forma circulantă principală este cea de *ceruloplasmină* ( $\alpha_2$ -globulină cuprică), compus important antiperoxidant, care protejează organismul de acțiunea peroxizilor eliberați de fagocite. Facilitează absorbția și utilizarea fierului, participând, de asemenea, și la procesele de transport și utilizare energo-eliberatoare ale oxigenului.

**Manganul (Mn).** Prezent în concentrații de 4 μg/dl sânge, necesarul zilnic de mangan variază între 3 și 9 mg. Este un factor activator al numeroase sisteme enzimatice (de exemplu: carboxilaza, fosfoglucomutaza și unele ATPaze) și favorizează utilizarea vitaminei B<sub>12</sub>. Manganismul cronic se însoțește de leziuni neuronale cu tulburări motorii de tip extrapiramidal și nevrite periferice.

**Iodul (I<sub>2</sub>).** Condiționează sinteza și activitatea hormonilor tiroidieni, fiind descris în această calitate la capitolul de fiziologie endocrină.

**Fluorul (F<sub>2</sub>).** Necesarul zilnic de fluor (1,4—1,8 mg) adus prin apa potabilă și alimente asigură menținerea unei concentrații de 100—200 μg/dl sânge. Se depozitează în dentină și oase, fiind cunoscut pentru unele activități metabolice (blocant al beta-oxidării acizilor grași), dar mai ales pentru rolul său în prevenirea cariei dentare.

**Zincul (Zn).** Jucând un rol important de cofactor în activarea a numeroase metaloenzime (monoaminoxidaze, anhidraza carbonică, alcool dehidrogenaza), concentrația plasmatică a zincului este de 0,5—1,0 mg/dl, fiind asigurată printr-un aport alimentar zilnic de 10—15 mg. Este implicat în procesele de oxidare, intră în constituția insulinei, heparinei și a altor substanțe biologice active.

**Cobaltul (Co).** Necesarul zilnic de cobalt (5—7 μg) se concentrează mai ales în ficat, unde participă la sinteza vitaminei B<sub>12</sub>, cu rol în hematopoieză, neurotroficitate, creșterea și regenerarea tisulară.

Alte microelemente importante sunt: nichelul (Ni) (favorizează hematopoieza și funcționalitatea sistemelor contractile); molibdenul (Mo) (participă la procesele de oxidoreducere și hematopoieză); alumiul (Al) (activator cunoscut al succinil dehidrogenazei); cromul (Cr) (implicat în hematopoieză, biosinteza acizilor grași și a colesterolului); seleniul (Se) (contribuie la activitatea glutatation peroxidazei și vitaminei E); bromul (Br) (cu rol în procesele de excitație și inhibiție nervoasă); siliciul (Si) (cu acțiune fibroplastică).

### 1.1.2. COMBINAȚIILE ORGANICE ȘI ANORGANICE DIN MATERIA VIE

Elementele chimice mai sus enumerate se combină complex, formând substanțele organice și anorganice caracteristice materiei vii. Organismul uman adult este format din apă (60%), proteine (15%), lipide (14%), glucide (13%) și săruri minerale (5%). Proporția acestor substanțe diferă în funcție de caracteristicile morfo-funcționale ale zonei luate în considerație (tabelul I).

TABELUL I  
Compoziția chimică procentuală în diferite organe și țesuturi

Substanța chimică	Țesut, organ (%)					
	Sânge	Ficat	Mușchi striat	Creier	Piele	Oase
Apă	79	60—80	72—78	78—85	66—73	20—25
Proteine	19	15	18—20	8	25	30
Glucide	0,1	1—15	0,6	0,1	0,01	0,01
Lipide	1	3—20	3	12—15	7	0,01
Săruri minerale	0,9	0,01	1	1	0,6	45

#### 1.1.2.1. Substanțele organice

**Proteinele.** Reprezentând din punct de vedere biologic principalii constituenți ai materiei vii, proteinele sunt formate din aminoacizi cuplați în structuri ce pot ajunge la grade neobișnuite de complexitate.

Structura proteinelor se caracterizează printr-o riguroasă specificitate. Aceasta rezultă din secvența aminoacidică și configurația spațială a moleculei.



**Clasificare.** În afara clasificării chimice uzuale (tabelul II), din punct de vedere funcțional proteinele se grupează în două categorii: proteine structurale și funcționale.

TABELUL II

## Clasificarea substanțelor de natură protidică

- I. Aminoacizi: — esențiali  
— neesențiali
- II. Peptide:
- A. Oligopeptide:
- dipeptide (carnozina, anserina)
  - tripeptide (glutaton)
- B. Polipeptide:
- hormoni (ADH, ACTH, STH, insulina etc.)
  - peptide biologice active (angiotensina, plasmakinine)
- III. Protide:
- A. Holoproteine (proteine):
- protamine
  - histone
  - albumine
  - globuline
- B. Heteroproteine (proteide):
- scleroproteine (keratina, elastina, gelatina)
  - fosfoproteine (caseina)
  - glicoproteine (eritropoietina)
  - lipoproteine
  - cromoproteine (hemoglobina, mioglobina etc.)
  - nucleoproteine

**Proteinele structurale**, în majoritatea lor fibrilare, formează structurile celulare de rezistență, tensive și elastice.

**Proteinele funcționale** sintetizate în celule pot avea o prezență temporară la acest nivel, fiind eliminate în mediul extracelular, unde circulă exercitându-și funcția la nivelul structurilor-țintă (hormoni). Proteinele funcționale permanente rămân în celula de origine, unde îndeplinesc numeroase roluri. Din această categorie fac parte, de exemplu, proteinele-enzime cu rol biocatalitic sau nucleoproteinele din constituția genomului, ce controlează sintezele și funcțiile celulare, precum și transmiterea caracterelor ereditare. În general, proteinele funcționale sunt de tip globular.

**Caracteristici fizico-chimice.** Într-o succintă enumerare, proprietățile mai importante ale moleculelor proteice sunt următoarele:

— **greutatea moleculară mare**, atingând valori de ordinul a  $10^5$  unități Svedberg, le împiedică să traverseze pasiv membranele celulare și joacă un rol deosebit în schimburile hidroelectrolitice dintre diversele compartimente ale organismului;

— **caracterul amfoter**, datorat prezenței simultane a grupărilor amonice și carboxilice, le face să se comporte ca acizi în medii alcaline și ca baze în medii acide. Acest fapt explică participarea proteinelor ca

sisteme tampon în echilibrul acido-bazic. Echilibrul dintre cele două stări se realizează la un pH al mediului caracteristic fiecărei proteine, cunoscut sub denumirea de **punct izoelectric**. La acest pH, majoritatea proprietăților (solubilitate, conductibilitate electronică, vâscozitate, presiune osmotică, reactivitate chimică etc.) atinge valori minime. Existența grupărilor polare (cu sarcini electrice) determină și proprietatea **migrării în câmp electric** a proteinelor, utilizată în metode de separare, cum ar fi electroforeza;

— **solubilitatea** diferă în funcție de tipul de proteină și de solvent. Albuminele sunt hidrosolubile, având rol în transportul altor substanțe și menținerea presiunii osmotice, în timp ce globulinele sunt solubile doar în soluții alcaline. Proteinele fibrilare sunt insolubile;

— **capacitatea de hidratare** se datorează interacțiunii grupărilor polare cu dipolii apei din mediu. Hidrofilia, alături de greutatea moleculară mare și de solubilitate, determină **presiunea coloidosmotică** a compartimentului lichidian în care se află proteine. Această presiune reprezintă un factor important în direcționarea fluxurilor de apă dintre diverse compartimente ale mediului intern. Greutatea moleculară mare a proteinelor determină și **vâscozitatea** soluției în care se găsesc, condiționând hidro- și mai ales hemodinamica circulatorie;

— **activitatea optică**, capacitatea de a devia planul luminii polarizate, se datorează prezenței carbonului asimetric din molecula proteică. Aminoacizii naturali (cu excepția glicocolului) sunt optic activi și levogiri.

**Sinteza proteinelor.** Are loc la nivelul unor organite celulare specializate — ribozomii. Reacția chimică cheie a acestui proces este formarea legăturii peptidice (fig. 1).

În afara aminoacizilor, la sinteză mai participă ARN ribozomal (ARNr), ARN mesager (ARNm) format la nivelul nucleului și ARN de transfer (ARNt) citoplasmatic, precum și factori de suport, cum ar fi enzime de activare a aminoacizilor (aminoacil ARNt-sintetaza), factori de inițiere, transfer, terminare etc.

Informația necesară sintezei unei anumite proteine este stocată la nivelul genei structurale specifice, sub forma codificată a secvenței bazelor purinice și pirimidinice din structura moleculei de ADN. Fiecărui aminoacid îi corespunde o grupare caracteristică de 3 baze (codon), numărul total al combinațiilor posibile fiind de 64. Prin procesul de transcripție, codul este transferat moleculei de ARNm care, sintetizată în nucleu, este ulterior trecută în citoplasmă, acționând la nivelul ribozomilor. În cursul acestui proces, fiecare secvență din ADN este transformată într-o secvență corespunzătoare pe ARNm, corespondența bazelor azotate fiind următoarea:

ADN		ARNm	
Guanină (G)	.....	Citozină (C)	
Citozină (C)	.....	Guanină (G)	
Adenină (A)	.....	Uracil (U)	
Timină (T)	.....	Adenină (A)	



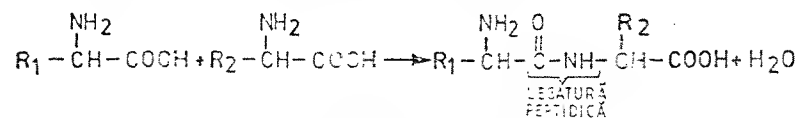


Fig. 1. Formarea legăturii peptidice.

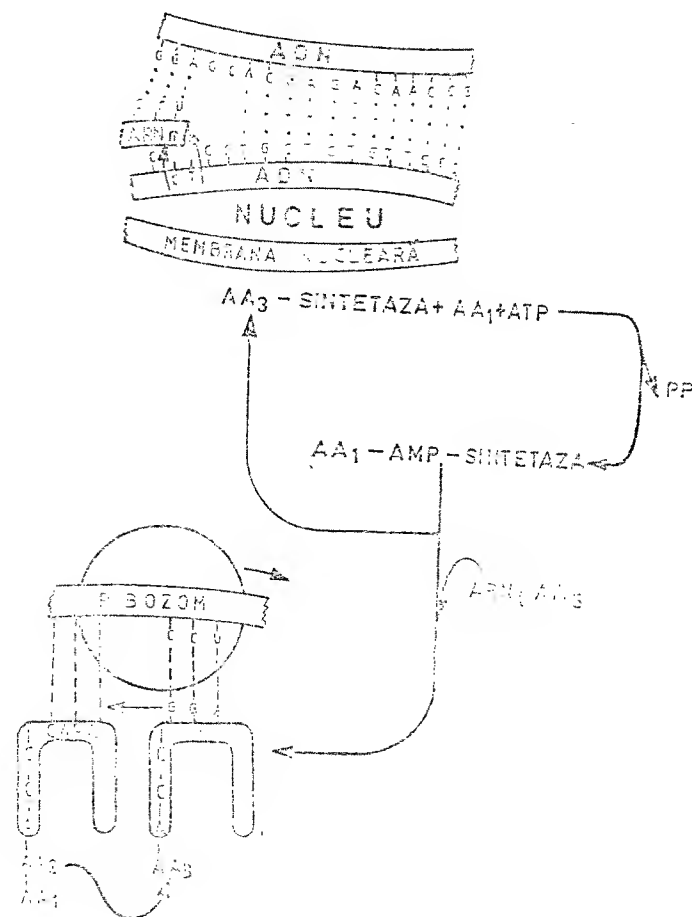


Fig. 2. Mecanismul general de sinteză a proteinelor (modificat după Sotemann, 1974).

În același timp, la nivelul citoplasmei are loc activarea aminoacidului în prezența ATP sub acțiunea aminoacil sintetazei specifice, rezultând un complex aminoacil AMP-sintetază. În prezența ARNt specific, sintetaza este eliberată și se formează complexul ARNt-aminoacid activat. ARNt este sintetizat tot prin transcripție la nivelul ADN purtător de informație (fig. 2.).

Aminoacizii activați și cuplați cu ARNt sunt transportați la nivelul ribozomilor, unde are loc sinteza proteinelor ce se desfășoară, după Palade și Farquhar (1981), în 3 faze succesive: de inițiere, de elongare și terminală.

În faza de inițiere, sinteza este declanșată sub influența unor factori de inițiere și mai ales de ARNm, care conține o secvență (codon) de inițiere (AUG) ce se fixează pe subunitatea 40S a ribozomului (poliribozomului). Pe codonul de inițiere se fixează ARNt de inițiere, care conține anticodonul de inițiere (secvența complementară) și transportă metionină. ARNt de inițiere este adus la nivelul unui situs (P-peptidil) din subunitatea 60S.

În faza de elongare, pe codonul ce urmează celui de inițiere se fixează ARNt corespunzător, ce aduce primul aminoacid din secvența proteică, poziționându-se în dreptul unui al doilea situs (A) din subunitatea 60S. Când 2 molecule de ARNt sunt fixate pe ribozom, intră în acțiune o transpeptidază ribozomală, care transferă reziduu formilmetioninic de pe ARNt din situsul P, pe ARNt din situsul A, unde se formează un dipeptidil-ARNt. Urmează un fenomen complex, numit translocare, în cursul căruia dipeptidil-ARNt și ribozomul se deplasează în direcții opuse pe distanța de un codon. Prin această mișcare, dipeptidil-ARNt ajunge în situsul P, iar în situsul A rămas liber se fixează ARNt încărcat cu al doilea aminoacid din secvență. Prin repetarea procesului se adaugă noi aminoacizi în concordanță cu codul transmis. Procesul se realizează cu participarea unor factori de elongație și a energiei furnizate de ATP și GTP.

Faza terminală este declanșată de codonul terminal al ARNm (UGA sau UAA) ajuns în dreptul situsului A. Pe acest codon nu se fixează ARNt, ci proteinele de terminare. În acest moment, transpeptidaza desfăce legătura dintre lanțul peptidic format și ultimul ARNt. Peptidul trece în citoplasmă, unde, în subunitățile ribozomale, se disociază. În majoritate, procesul descris se realizează la nivelul unor ansambluri ribozomale (poliribozomi).

**Reglarea sintezei proteinelor.** Se realizează prin două procese de sens contrar, descrise de biochimisti sub denumirile generale de *blocaj prin produs final* și *activare (inducție) prin substrat*. Procesele sunt reprezentate în schema alăturată (fig. 3).

La nivelul organismului întreg, sinteza proteică este controlată de un ansamblu de factori neuro-umoral. Din acest punct de vedere, se descrie intervenția hormonilor anabolizanți activatori (somatotrop, insulină, androgeni etc.) și catabolizanți (ACTH, cortizon, tiroxină etc.).

Căile metabolice urmate de proteinele introduse în organism sunt multiple, cataboliții rezultați fiind eliminați în mediul extern (fig. 4).

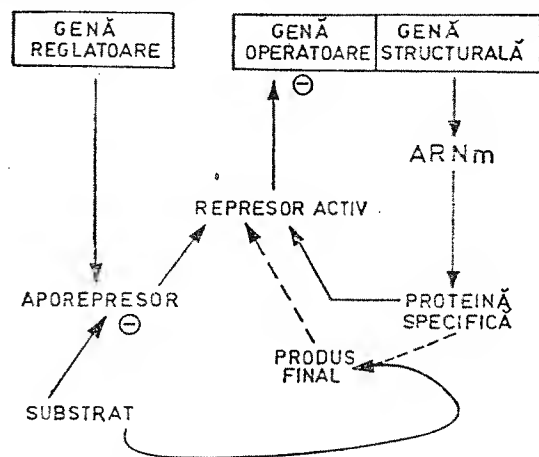


Fig. 3. Autoreglarea intracelulară a sintezei de proteine (reprezentare schematică).

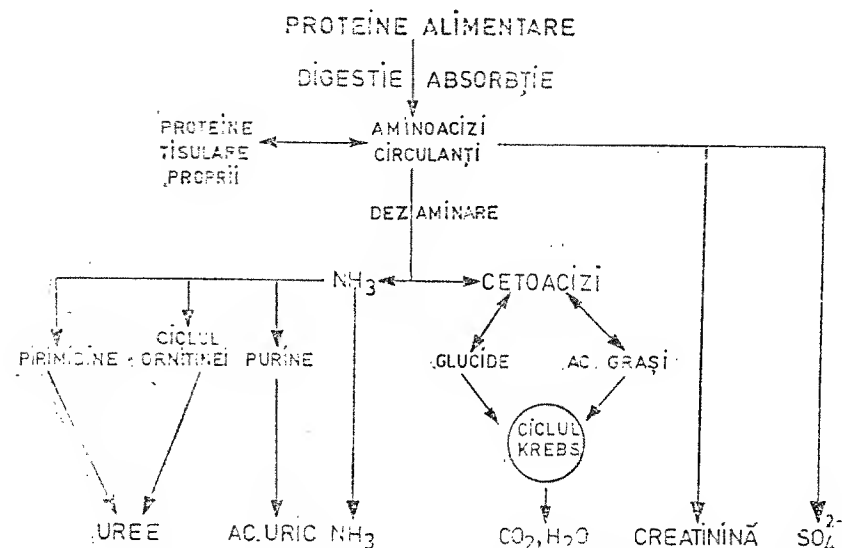


Fig. 4. Reprezentare schematică a metabolismului proteinelor și aminoacizilor (după Toporek, 1968).

**Glucidele.** Alături de funcția energogenă esențială pe care o îndeplinesc, glucidele au și roluri structurale (de exemplu, în țesutul cartilajinos) sau funcționale (ribozele acizilor nucleici etc.). Sunt substanțe ternare, care prezintă grade diferite de complexitate reflectate în clasificarea alăturată (tabelul III).

TABELUL III

Clasificarea substanțelor de natură glucidică

I. Oze:

- A. Trioze: — aldehida glicerică  
— dihidroxiacetona
- B. Pentoze: — riboză  
— dezoxiriboză
- C. Hexoze: — glucoză  
— galactoză  
— fructoză
- D. Derivați: — eramine  
— acizi uronici

II. Ozide:

- A. Holozide: — oligozide: dizaharide (maltoză, lactoză, zaharoză)  
— poliozide: amidon, celuloză, glicogen
- B. Heterozide: — poliuronide  
— polihexozamine  
— acid hialuronic (mucoitinic)  
— acid mucoitinsulfuric  
— acid condroitinsulfuric

Principalul compus glucidic folosit de organism este glucoza. Utilizările glucozei în organism sunt multiple (fig. 5). O parte din glucoza neutilizată în alte căi metabolice este convertită în glicogen, stocat mai ales în ficat și mușchi. Majoritatea glucozei este oxidată în vederea obținerii energiei necesare funcțiilor vitale.

Acest proces se desfășoară în două etape succesive: *etapa anaerobă* (Embden-Mayerhof), în care se formează acid piruvic sau lactic, și *etapa aerobă* (ciclul Krebs al acizilor tricarboxilici), în care se ajunge la transformarea finală în  $\text{CO}_2$  și  $\text{H}_2\text{O}$ , cu eliberarea unor mari cantități de energie stocată în ATP. Glucoza poate fi convertită în alți metaboliți (acizi grași și glicerol, aminoacizi și alte hidrocarbonate — pentoze, galactoză). Glicemia, concentrația glucozei circulante, este menținută în limite normale (0,8—1,2 g/l) prin intervenția unor mecanisme homeostazice de control neurohormonal, care asigură echilibrul dintre utilizarea glucozei circulante și eliberarea sa din depozite (fig. 6).

**Lipidele.** Îndeplinind importante roluri structurale și funcționale, lipidele se găsesc în organism sub forma unor combinații chimice simple sau complexe (tabelul IV).

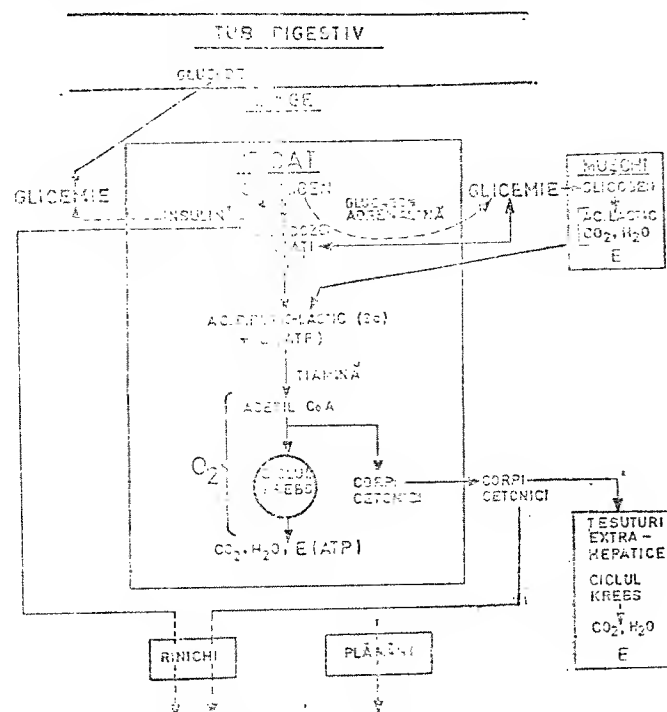


Fig. 5. Distribuția și metabolismul glucozei în organism.

TABELUL IV

Clasificarea substanțelor de natură lipidică

## I. Lipide simple:

- A. Glicozide (trigliceride) — esterii de glicerol: tripalmitina etc.
- B. Ceride — esterii al alcoolului miricic: ceara
- C. Steride — esterii al sterolilor: colesterol

## II. Lipide complexe:

- A. Fosfatide:
  - glicerolfosfatide — lecitine (fosfatidilcolina)
  - sfingolipide — sfingomieline
- B. Glicolipide:
  - cerebrozide
- C. Lipoproteine

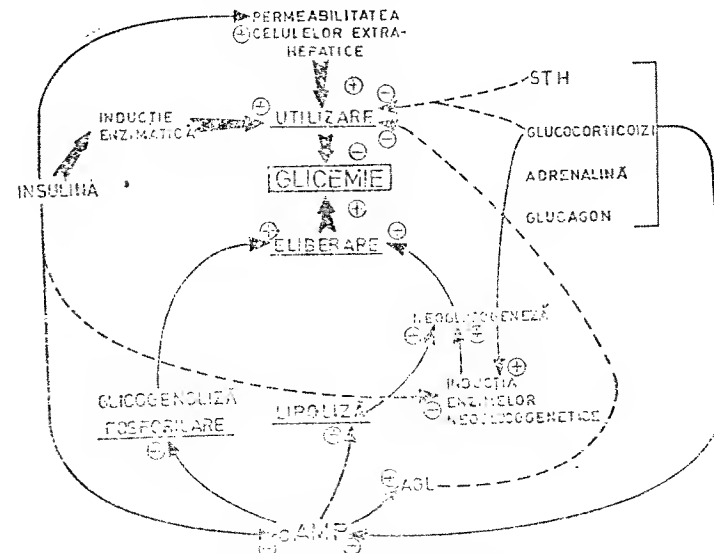


Fig. 6. Câteva dintre mecanismele hormonale ale reglării glicemiei.

Intrând în structura biomembranelor, lipidele le conferă o serie de caracteristici ce contribuie la menținerea integrității celulare (permeabilitate selectivă, tensiune superficială, rigiditate etc.). Lipidele îndeplinesc în organism și roluri energetice, funcționale și metabolice. Intrând în ciclul Krebs prin placa turnantă a acil coenzimei A, acizii grași eliberează în medie 9,1 kcal/g, producând, totodată, importante cantități de corpi cetonici (fig. 7).

Originea lipidică a hormonilor sterolici (corticosuprarenalieni, sexuali), precum și a prostaglandinelor (hormonii locali, derivații eicosanoidici de acid arahidonic), rolul de mesager secund intracelular atribuit fosfatidilinozitolului ș.a. reprezintă doar o ilustrare parțială a intervenției lipidelor în reglarea funcțională a numeroaselor activități celulare.

În organism există importante depozite lipidice. La acest nivel, prin procese de lipogeneză și lipoliză se produc continuu depozitarea excesului de substanțe energogenetice și, respectiv, mobilizarea acizilor grași necesari în alte zone. Echilibrul dintre aceste procese este controlat pe căi nervoase și hormonale (fig. 8).

## 1.1.2.2. Substanțele anorganice

Apa. Atât din punct de vedere cantitativ, cât și datorită funcțiilor pe care le îndeplinește, apa reprezintă o componentă principală a materiei

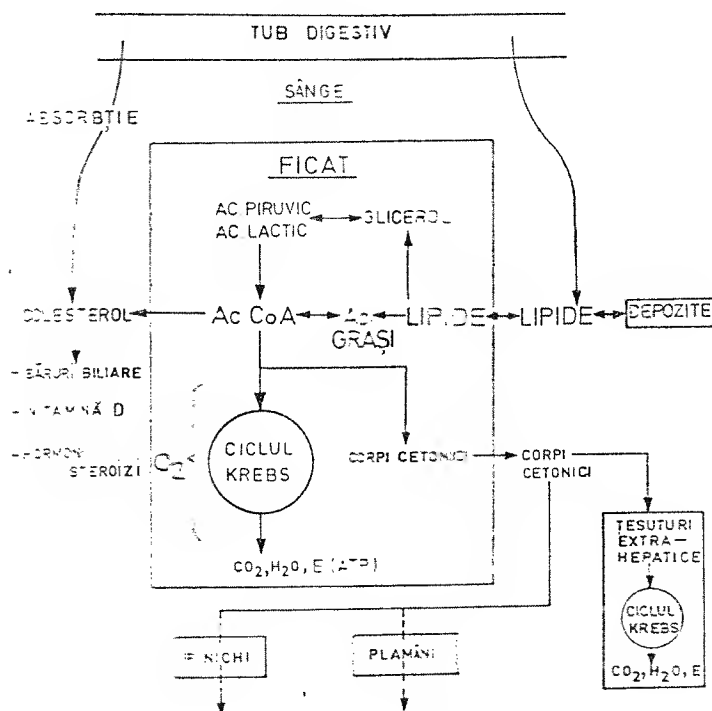


Fig. 7. Circuitul metabolic al lipidelor în organism.

vii. La organismele pluricelulare, apa realizează majoritatea mediului intern ce asigură protecția și homeostazia. Cum datele privind compartimentarea și circuitul apei în organism vor fi discutate în alte capitole, ne vom limita în cele de față doar la o descriere succintă a acelor proprietăți fizico-chimice ale apei ce explică importanța sa în economia sistemelor vii.

**Structura moleculară:** datorită dispunerii oxigenului și hidrogenului în triunghi isoscel, molecula de apă se comportă ca un dipol electric. Din acest motiv, moleculele de apă interacționează ușor cu diferite substanțe hidrofile, formând un strat apos ce le determină atât solvirea, cât mai ales configurația spațială (de exemplu, la proteine). Natura polară a moleculelor de apă favorizează formarea și desfacerea rapidă a legăturilor de hidrogen slabe, determinând, în funcție de temperatură, aranjamente spațiale diferite. La temperaturi joase, moleculele de apă se asociază formând trihidroli (gheață), apa lichidă este formată din dihidroli, iar forma gazoasă (vapori), din monohidroli.

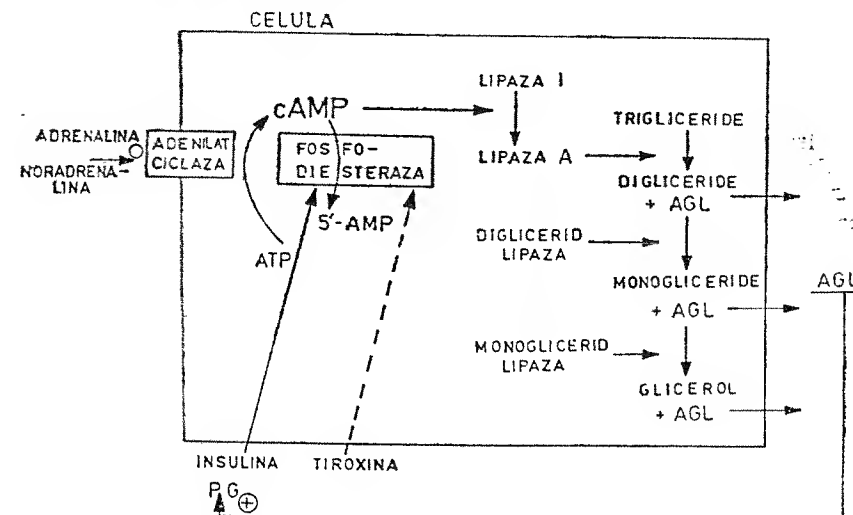


Fig. 8. Reglarea hormonală a lipolizei. Mărind concentrația de cAMP direct (prin activarea adenilat ciclazei) sau indirect (prin blocarea fosfodiesterazei), adrenalina, noradrenalina și hormonii tiroidieni activează lipoliza și măresc concentrația acizilor grași liberi circulanți (AGL). Insulina și unele prostaglandine (PG) scad concentrația de cAMP, reducând lipoliza.

Moleculele de apă disociază simetric și cu ușurință în protoni și ioni hidroxi, care îi asigură caracterul neutru. Alături de configurația moleculară de dipol, neutralitatea apei, precum și densitatea sa relativ redusă o fac să reprezinte un mediu extrem de favorabil desfășurării reacțiilor biochimice din organism. Ea participă la formarea legăturilor de hidrogen, la desfășurarea reacțiilor enzimatice de hidroliză.

**Tensiunea superficială** a apei, fiind relativ mare, reprezintă un factor important atât biochimic (favorizează, de exemplu, fixarea substratului pe suprafața moleculei enzimatice), cât și reologic (influențează circulația sângelui).

**Caracteristicile electrice** ale apei pure (rezistență electrică specifică mare) o fac să se comporte ca un dielectric perfect. În schimb, soluțiile apoase ce formează organismele vii sunt foarte bune conducătoare de electricitate.

**Proprietățile termice** ale apei din organism explică rolul pe care apa îl joacă în procesele termoreglării. Având o căldură specifică mare (1 kcal/g), apa înmagazinează mari cantități de energie termică, pe care o transportă de la zonele de producere spre zonele de eliminare. Conductibilitatea calorică a apei fiind de asemenea ridicată, devine posibilă uniformizarea temperaturii organismului. Dacă la acestea se adaugă și capacitatea de a ceda prin evaporare (transpirație) mari cantități de ener-

gie termică (căldură latentă: 536 kcal/l), devine lesne de înțeles de ce apa reprezintă principalul transportor și disipator al căldurii produse de organism, împiedicând apariția hipertermiei locale și generale.

**Sărurile minerale.** O importanță deosebită pentru funcționalitatea organismului o reprezintă forma electrolitică, disociată, a acestor săruri solvite în mediile intra- și extracelular. Repartiția electrolitelor diferă de la un compartiment la altul. Astfel, în mediul extracelular predomină, dintre cationi, sodiul ( $\text{Na}^+$ ), iar, dintre anioni,  $\text{Cl}^-$  și  $\text{CO}_3\text{H}^-$ . Intracelular predomină  $\text{K}^+$ , iar, dintre anioni,  $\text{PO}_4^{3-}$ , alături de anionii organici cu moleculă mare. Rolurile acestor electroliti, parțial discutate mai sus (vezi elementele chimice), vor fi reluate și aprofundate în alte capitole.

## 2. ORGANIZAREA STRUCTURALĂ A CELULEI

S-a descris existența a două tipuri (arhetipuri) de celule: *procariote* (prezente la bacterii și unele alge; nu au genomul separat de citoplasmă într-un nucleu definit) și *eucariote* (prezente la protozoare și toate metazoarele, inclusiv omul; au genomul izolat de citoplasmă într-un nucleu clar definit). În cele ce urmează se vor descrie caracteristicile structurale ale celulei eucariote.

Dimensiunile reduse ale celulelor eucariote (în general sub 100  $\mu\text{m}$ ) au necesitat introducerea și dezvoltarea unor tehnici de studiu cu capacități de rezoluție din ce în ce mai mari, începând cu microscopia optică și terminând cu cele mai actuale variante de microscopie electronică, la care s-au adăugat metode de analiză spectrală (rezonanța electronică de spin — RES; rezonanța magnetică nucleară — RMN), metode izotopice, microelectro-fiziologice, tehnici de separație fizico-chimice etc.

Fiecare celulă eucariotă are o membrană celulară (plasmalemă), care o separă de mediul extracelular, și un sistem de membrane intracelulare, care depășește de cca 10—20 de ori plasmalema, atât în ceea ce privește masa, cât și suprafața. Membranele intracelulare sunt de cel puțin 10 tipuri diferite structural, biochimic și funcțional, fiecare tip fiind organizat ca un compartiment închis. Prin urmare, celula reprezintă „un sistem înalt compartimentat, în care o serie de compartimente mici (diferite prin natura membranei și conținut) sunt incluse într-un compartiment relativ mare, comun și continuu, numit matrice citoplasmatică“ (fig. 9).

În afară de plasmalemă și matricea citoplasmatică, celula este constituită dintr-o serie de compartimente subcelulare, denumite și organite celulare, destinate fiecare îndeplinirii unei funcții specializate. La rândul lor, organitele celulare pot fi de două tipuri. Unele sunt ansambluri macromoleculare (proteine sau nucleoproteine), localizate de obicei în matricea citoplasmatică (mai rar în alte compartimente). Funcționarea lor depinde direct de gradientele chimice și electro-chimice create de plasmalemă. Ele sunt reprezentate de ribozomi și aparatul locomotor (citoschelet, sisteme de microtubuli și filamente) și nu pot fi diferențiate decât arbitrar de sistemele cu grad mai redus de complexitate (sisteme multienzimatice, filamente și particule). A doua categorie de organite este reprezentată de compartimente celulare delimitate de o membrană și conținând o matrice proprie. Funcția lor depinde de gradientele locale create de sistemul de citomembrane intracelulare. Din această categorie fac parte mitecondriile, lizozomii, aparatul Golgi, reticulul endoplasmatic etc.

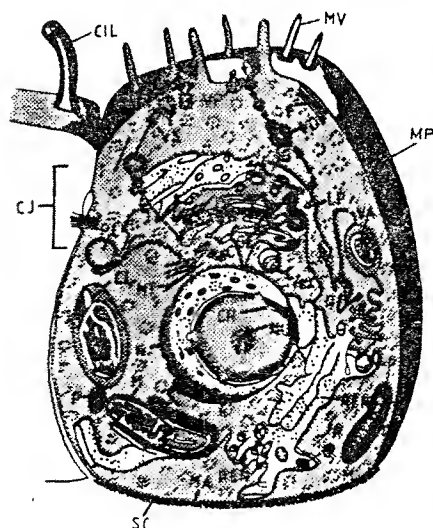


Fig. 9. Representare schematică a unei celule (refăcut după Novikoff și Holtzman, 1976). VA, vacuolă autofagică, c, centriol, cl, cloroplast. CIL, cil, CR, cromatină. VD, vacuolă digestivă. E, microfilament. G, glicogen. AG, aparat Golgi. Cj, complex joncțional. PL, picătură de grăsime. M, mitochondrie. MT, microtubuli. MV, microvili. N, nucleu. NU, nucleol. P, peroxizomi. LP, lizozom primar. MP, membrană plasmatică. VP, vezicule de pinocitoză. R, ribozomi-polizomi. Crez, corpi reziduali. RER, reticul endoplasmatic rugos. REN, reticul endoplasmatic neted. VS, vacuolă de secreție.

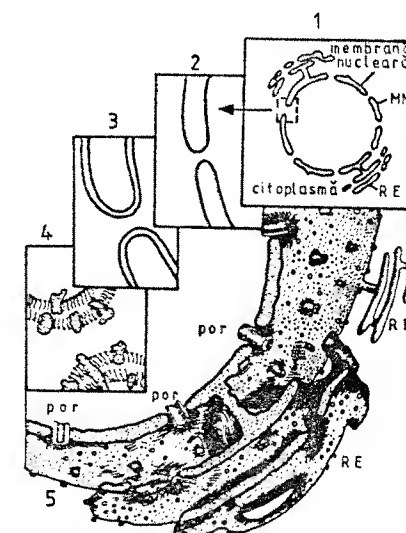
## 2.1. NUCLEUL

Localizat de obicei în centrul celulei, nucleul are o formă sferică sau ovoidală, cu un diametru de 3—5  $\mu\text{m}$  și un volum mediu de cca 50  $\mu\text{m}^3$  (aproximativ 10% din volumul celulei). În funcție de tipul și starea celulei, se descriu numeroase variații de formă și dimensiune. În celulele aflate în interfază, nucleul este un compartiment celular distinct, separat de citoplasmă printr-o membrană nucleară. Aceasta constă din două foițe (internă și externă) organizate într-o cisternă perinucleară ce face parte din reticulul endoplasmatic (fig. 10).

În zonele de contiguitate dintre cisterne se află fenestrații (pori nucleari), cu un diametru de cca 80 nm și prevăzute cu o structură numită complex de por. Porii sunt probabil zonele de schimb macromolecular nucleocitoplasmatic. Este posibilă și realizarea unor schimburi între nucleu și cisternele reticulului endoplasmatic. Foița externă a membranei nucleare are o structură identică cu cea a reticulului endoplasmatic cu care se continuă. Uneori prezintă ribozomi. Foița internă este dispusă pe o căptușeală laminară (lamina fibroasă), pe care sunt fixate complexele de por, și interacționează cu cromatina nucleară.

Nucleul conține genomul celulei, care constă dintr-un număr definit de molecule lungi de ADN, având fiecare structura în dublu helix, caracteristică. Lungimea lor totală atinge în celula umană valoarea de cca 1,60 m, ele conținând un volum de informație de aproximativ  $9 \times 10^{11}$  biți.

Fig. 10. Representare schematică a membranei nucleare (după I. Diclescu și colab., 1983). (1) membrana nucleară și relațiile sale cu reticulul endoplasmatic (RE); (2) și (3) reprezentare schematică a membranei nucleare; (4) structura moleculară schematică a membranei nucleare; (5) reprezentare tridimensională.



Nucleul mai conține echipamentul necesar separației genomului, replicării sale în vederea diviziunii, transcripției sale pe ARN și prelucrării transcriptului original în formele de ARN mesager, de transport și ribozomal.

De asemenea, în nucleu are loc asamblarea subunităților ribozomale. Componenta principală a nucleoplasmei este cromatina (o nucleoproteină), organizată sub formă de fibrile. Fiecare fibrilă constă dintr-o panglică ce conectează o serie de granule cu diametrul de cca 10 nm. Fiecare granulă este un octamer conținând 4 proteine bazice (histone), iar panglica asociată este un segment conținând 200 de perechi de baze ale unei molecule foarte lungi de ADN în dublu helix. Molecula de ADN înfășoară fiecare granulă și se extinde de la o granulă la următoarea, formând o legătură de 4—5 nm. O granulă și una dintre legături formează subunitatea repetitivă a fibrilei de cromatină — nucleozomul. Nucleozomul este considerat subunitate de bază a genomului.

Deși în cele de față nu este posibil să se discute și procesul diviziunii celulare, trebuie totuși menționat că fiecare cromozom conține o singură moleculă de ADN și este format din nucleozomi compactați astfel încât să realizeze o structură de  $10^4$  ori mai scurtă decât molecula de ADN (fig. 11).

**Nucleolul.** Nucleul interfazic conține 1—2 corpusculi globulari, numiți nucleoli, al căror număr și dimensiuni sunt direct proporționale cu intensitatea sintezelor proteice în celula implicată. Nucleolii sunt formați dintr-o structură fibrilară și una granulară, separate printr-o complexă arie de contact. La nivelul lor se sintetizează și se cuplează cu proteinele

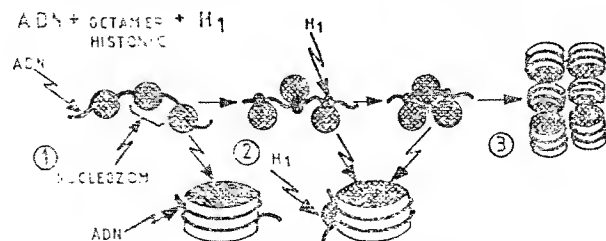


Fig. 11. Nucleozomii și fibrilele de cromatină. Ilustrare a suprastructurilor (1, 2, 3) ce permit formarea cromozomilor compacți (3).

specifice ARN ribozomal ce intră în structura subunităților ribozomale. Particulele ribozomale sunt stocate provizoriu în structura granulară, fiind apoi trecute în citoplasmă prin porii nucleari.

## 2.2. MATRICEA CITOPLASMATICĂ

### 2.2.1. RIBOZOMII

În matricea citoplasmatică, cea mai importantă activitate este sinteza de proteine, realizată cu participarea unui mare număr de molecule și ansambluri macromoleculare, dintre care cele mai reprezentative sunt ribozomii. Aceștia sunt particule de 20–25 nm diametru și au un coeficient de sedimentare de 80 S. Ei sunt formați din două subunități: o subunitate mică (40 S), conținând o moleculă de ARN ribozomal (18 S) și cca 30 de proteine diferite, și o subunitate mare (60 S), conținând 3 molecule de ARNr (23 S, 5,8 S și, respectiv, 5 S), precum și cca 50 de molecule proteice. Cuplarea acestor subunități se realizează în prezența ARNm cu participarea ARNt, care aduce aminoacizii necesari sintezei (fig. 12).

Procesul, constând din trei faze succesive (inițiere, elongație, terminare), a fost descris mai sus. De obicei, translația unei molecule de ARNm are

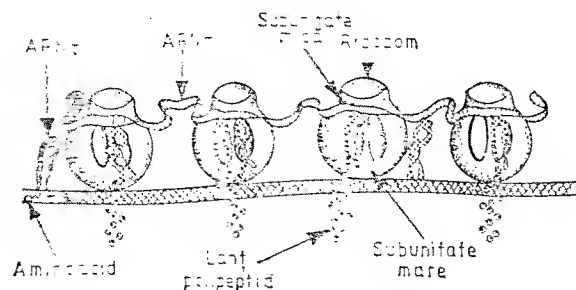


Fig. 12. Reprezentare schematică a ribozomilor și desfășurării sintezei de proteine (după Guyton, 1984).

loc simultan pe un număr de ribozomi proporțional cu lungimea moleculei. Acest complex se numește polizom (poliribozom) și conține un ribozom pentru fiecare 30 de codoni de pe ARNm (sau pentru fiecare aproximativ 3 300 daltoni Mr ai proteinei produse). Majoritatea ribozomilor se găsește sub formă de polizomi, iar numărul subunităților libere este în general redus. La rândul lor, polizomii pot fi liberi în citoplasmă sau atașați membranelor reticulului endoplasmatic.

### 2.2.2. RETICULUL ENDOPLASMATIC

Este compartimentul intracelular cu cea mai complexă geometrie și cea mai mare diversitate funcțională. Constă dintr-o rețea de canale și cisterne, delimitate de membrane individualizate, ce străbat citoplasma de la plasmalemă la nucleu (fig. 13).

Reticulul endoplasmatic (RE) formează în jurul nucleului cisterna perinucleară sau învelișul nuclear, deja discutat, iar la periferie rămâne separat de plasmalemă printr-un strat subțire, fibrilar și dens de citoplasmă, numit și exoplasmă (termen desuet).

Rețeaua este delimitată de o membrană fină ce o separă de matricea citoplasmatică. Este formată din tubuli ( $\varnothing$ : 50 nm) contorți și anastomizați și cisterne (saci) turtite (50–70 nm/10  $\mu$ m). Când sunt numeroase, cisternele se dispun în șiruri paralele. Procedurile uzuale de fracționare subcelulară izolează în omogenate așa-zisa fracție microzomială conținând vezicule rezultate din fragmentarea RE. Până în prezent s-au descris câteva domenii ale reticulului endoplasmatic diferențiate funcțional și structurat:

a) *cisterna perinucleară*, care înconjură nucleul în interfață și controlează traficul prin porii nucleari;

b) *reticulul endoplasmatic rugos (RER)*, caracterizat prin atașarea polizomilor la nivelul membranei; conține mai ales cisterne și este implicat în sintezele proteice;

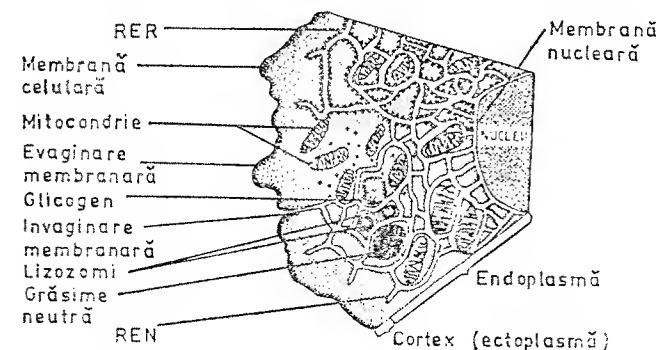


Fig. 13. RE și relațiile sale cu alte structuri celulare.

c) *reticulul endoplasmatic neted (REN)*, format dintr-o rețea fină de tubuli; este uneori asociat cu depozitarea de glicogen și lipide;

d) *elementele de tranziție la limita cu complexul Golgi*.

În membranele RE sunt localizate o serie de procese enzimatiche esențiale în desfășurarea funcțiilor celulare. La acest nivel s-au descris următoarele categorii mai importante de enzime și procese biochimice:

— *enzime implicate în metabolismul lipidic*: sinteza trigliceridelor, a fosfolipidelor, sfingolipidelor și a colesterolului are loc sub acțiunea enzimelor localizate exclusiv în membrana RE. Producții sunt fie stocați, fie utilizați. S-au descris, de asemenea, enzimele ce modifică lipidele sintetizate (transacilaze, enzime de elongație, de desaturare);

— *enzimele de transport din categoria fosfatazelor* sunt, de asemenea, localizate la acest nivel ( $\text{Ca}^{2+}$ -ATPaza, nucleozid fosfataze, glucozo-6-fosfataza);

— *oxidazele*, cu funcții multiple, alcătuind un sistem enzimatic conținând NADPH-citocrom P450 reductaza și o familie specifică de citocromi cu rol de detoxifiere a unor compuși străini (morfină, carcinogeni, steroizi);

— *enzime implicate în prelucrarea proteinelor secretoare*: proteinele sintetizate de poliribozomi sunt trecute în cisternele RE cu ajutorul unor enzime de segregare. Acești precursori (preproteine) sunt prelucrați ulterior prin peptidaze specifice, formare de punți disulfidice, glicozilări parțiale până în stadiul de produși finali livrați aparatului Golgi. În același mod sunt prelucrate până în stadii finale și enzimele destinate echipamentului lizozomal.

### 2.2.3. APARATUL GOLGI

Aparatul sau complexul Golgi reprezintă un grup de compartimente delimitate de membrane ce se interpun între reticulul endoplasmatic și plasmalema (fig. 14). Este format dintr-un pachet (fișic) de 3—10 cisterne aplatizate, căruiu i se descrie o față convexă (proximală) în interacțiune cu RE și o față concavă (distală) în relație cu plasmalema. Pe fața proximală (cis) a pachetului de cisterne se află vezicule mici (vezicule Golgi periferice), în timp ce pe fața distală (trans) se găsesc vacuole Golgi mari (de condensare).

Aparatul Golgi interacționează cu RE prin intermediul unor elemente tranziționale, care prezintă polizomi pe fața reticulară și sunt netede, dar cu mici protrușii pe fața golgiană. Polarizarea structurală a aparatului Golgi reflectă rolul funcțional îndeplinit de acest sistem celular.

Aparatul Golgi este implicat în transportul activ unidirecțional al proteinelor secretoare, produse în RE, până la nivelul cisternelor și vacuolelor de condensare. Aflate în tranzit, o parte dintre proteinele secretoare suferă modificări chimice posttranslationale prin proteoliză parțială și glicozilare. În aceste cazuri, proteina precursoră este o proproteină (proinsulină, proalbumină etc.). Proteinele secretoare, prelucrate sau nu, sunt împachetate în formațiuni veziculare (vacuole sau granule

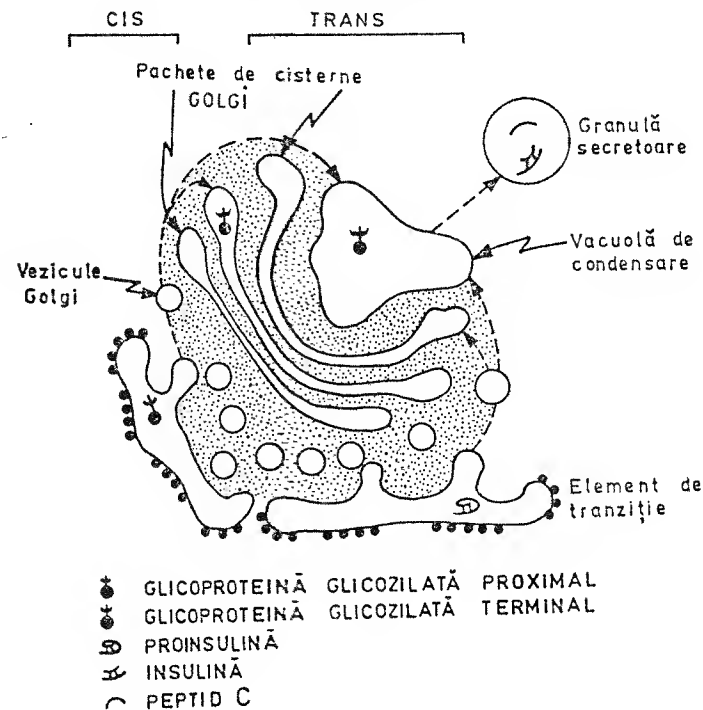


Fig. 14. Organizarea aparatului Golgi (după Smith și Thier, 1981).

de secreție) capabile să interacționeze cu plasmalema în cadrul procesului de exocitoză. În aceste vacuole, produsul de secreție este condensat prin extruzia apei. Se presupune că la nivelul aparatului Golgi are loc și sortarea enzimelor lizozomale și dirijarea lor spre lizozomi.

*Exocitoza*, sau procesul de expulzare a conținutului veziculelor de secreție, începe prin fuziunea membranei veziculare cu plasmalema. Fuziunea apare fie spontan, fie în prezența unui factor secretagog ( $\text{Ca}^{2+}$ , neuromediator etc.). Fuziunea este urmată de fuziunea stratului lipidic cu formarea unui orificiu prin care se elimină conținutul vezicular. Procesul necesită  $\text{Ca}^{2+}$  și energie. Membrana veziculară este de obicei încorporată în plasmalema, din care se refac eventual noi vezicule în vederea reincărcării cu produsul de secreție.

### 2.2.4. LIZOZOMII

Lizozomii sunt organite saculare ce conțin enzime digestive și funcționează ca un sistem digestiv intracelular. Lizozomii conțin peste 40 de enzime (proteaze, nucleaze, glicozidaze, lipaze, fosfolipaze, sulfataze, fos-



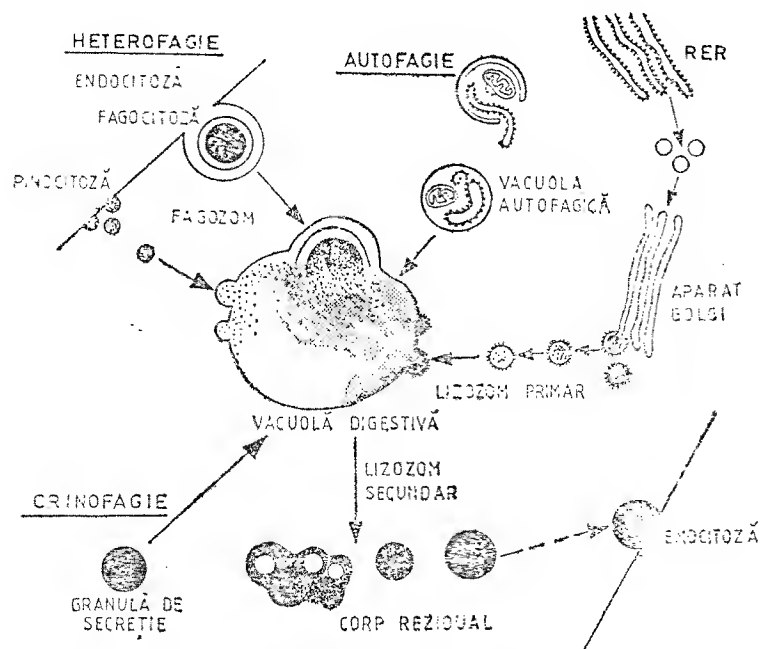


Fig. 15. Sistemul lizozomal (reprezentare schematică, modificată după Smith și Thier, 1981).

fataze). Majoritatea sunt hidroxilaze acide. Lizozomii constituie un sistem ce participă la digestia, până la compuși elementari, a substanțelor din afara celulei (heterofagie) sau din interior (autofagie și crinofagie) (fig. 15).

*Heterofagia* constă din captarea compușilor extracelulari prin procese de endocitoză. În cursul endocitozei plasmalema se invaginează, generând o veziculă ce conține substanțe din mediu. Vezicula de endocitoză se desprinde de membrană și este trecută în citoplasmă, unde se cuplează cu lizozomii primari, formând vacuole digestive (lizozomi secundari). În cazul particulelor solide de dimensiuni relativ mari (resturi celulare, microorganisme), procesul se numește *fagocitoză* și membrana este strâns aderentă de particula inclusă. Când particulele sunt mici (molecule etc.) și sunt incluse odată cu faza fluidă în vezicule mici, procesul se numește *pinocitoză* de fază fluidă. În alte situații, moleculele sunt captate după fixarea pe plasmalemă prin receptorii specifici sau absorbție (*endocitoză adsorbtivă* sau *receptor-mediată*). În unele cazuri, substanța traversează plasmalema și membrana lizozomală și se concentrează direct în lizozomi (coloranți: acridina oranj; medicamente: clorochina; carcinogeni: hidrocarburi clorinate).

Prin fuziunea veziculelor în care se află cu lizozomi, conținutii celulari capătă acces la aceștia. Când este vorba de vezicule secretoare, procesul se numește *crinofagie*. În cazul *autofagiei*, porțiuni de citoplasmă și organele celulare sunt incluse într-o cisternă de REN, care ulterior fuzionează cu lizozomul.

Prođuși digestiei localizate la nivelul lizozomilor secundari, având dimensiuni moleculare reduse, difuzează în citoplasmă, devenind disponibili pentru procesele de biosinteză. Veziculele golite se reincarcă cu noi compuși și cu enzime digestive. Când compușii nu sunt digestibili, se transformă în corpi reziduali și sunt descărcați la exterior prin exocitoză.

În afara acestei funcții digestive generale, în unele celule lizozomii îndeplinesc și funcții specializate, cum ar fi: *funcția de apărare* (fagocitarea microorganismelor în granulocite și macrofage); *funcția de distrugere* a celulelor îmbătrânite (distrugerea hematiilor de către macrofagele din splină); *secreția unor hormoni* (scindarea hormonilor tiroidieni din stocările tiroglobulinice); *absorbția proteinelor* (recuperarea proteinelor filtrate de către celulele tubului urinar proximal); *regenerarea bastonașelor retiniene* (discurile de la vârful bastonașelor sunt distruse de lizozomii epitelului pigmentar) etc.

Implicațiile biomedicale ale patologiei lizozomilor sunt astăzi relativ bine cunoscute. Orice factor ce perturbă stabilitatea membranei lizozomale determină distrugeri celulare, local sau la distanță, prin ejectarea enzimelor hidrolitice deosebit de agresive. Absența unor enzime lizozomale determină mari acumulări intracelulare ale substratului corespunzător (de exemplu, boala Pompe, în care se produc mari acumulări de glicogen prin absența alfa-glicozidazei).

În alte situații, acumularea unor produși nedigerabili (acid uric în gută sau siliciu în silicoză) determină distrugerea membranei lizozomale și moartea celulară. În același mod acționează și unele toxine bacteriene virulente.

## 2.2.5. MITOCONDRIILE

Legăturile fosfat macroergice din ATP reprezintă cea mai comună formă de stocare și eliberare a energiei proceselor celulare. Sistemele intracelulare generatoare de energie sunt în esență producătoare și distribuitoare de ATP. În celulele animale operează în tandem două sisteme generatoare de ATP: *glicoliza*, localizată în citosol, și *fosforilarea oxidativă*, localizată în mitocondrii.

Mitocondriile sunt structuri filamentoase sau granulare, de 0,3—0,5  $\mu\text{m}$  diametru și până la 10  $\mu\text{m}$  lungime. Numărul și forma lor variază continuu. Ocupă aproximativ 5% din volumul celular, dar în țesuturile foarte active pot ocupa 20% (hepatocite) sau chiar 30% (miocard). În principiu, toate mitocondriile au o organizare similară. Prezintă o membrană mitocondrială externă, cu geometrie simplă, și o membrană mitocondrială internă, puternic pliată (fig. 16).

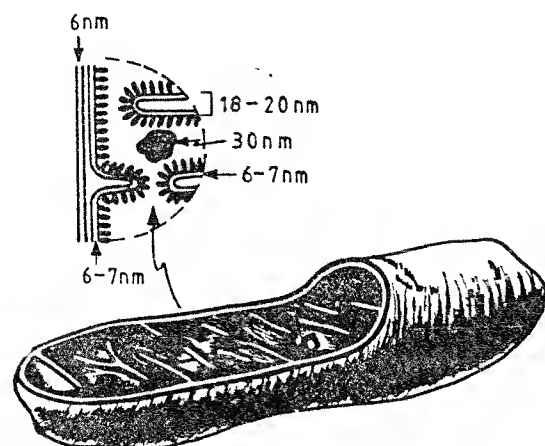


Fig. 16. Reprezentare schematică tridimensională a mitocondrii (după Palade și Farquhart, 1981).

Creștele mitocondriale sunt de obicei pliuri aplatizate (25 nm), dar pot avea și alte forme (tubulară etc.). Suprafața internă a acestor creste este acoperită de mici particule (9 nm) legate de membrană printr-o tijă fină.

Între cele două membrane există un spațiu (camera mitocondrială externă) cu conținut de densitate scăzută. Camera mitocondrială internă conține matricea mitocondrială densă, în care se găsesc granule intra-mitocondriale (30 nm), ribozomi mitocondriali și genomul mitocondrial (o moleculă de ADN). Enzimele mitocondriale localizate în matrice sau creste asigură conversia în acetil coenzimă A (sistemul piruvat dehidrogenază), desfășurarea ciclului Krebs, iar în final lanțul transportor de electroni (fig. 17).

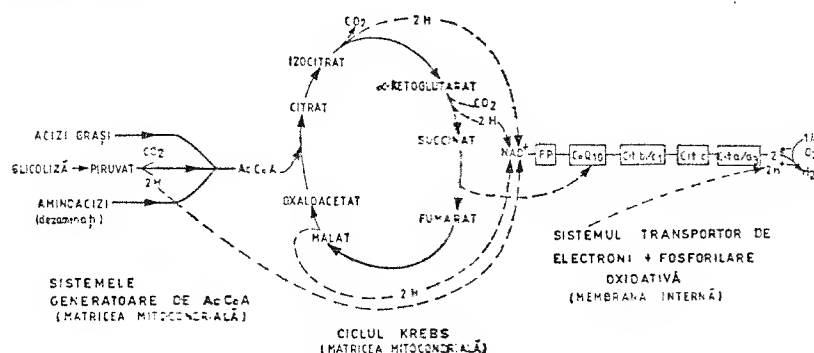


Fig. 17. Sistemele ATP-generatoare mitocondriale (după Palade și Farquhart, 1981).

Lanțul de electroni traversează de 3 ori înainte și înapoi membrana internă. Acest aranjament permite ejecția a 6 protoni (câte 2  $H^+$  de fiecare dată) pentru fiecare pereche de electroni ( $e^-$ ) transportați la treapta următoare. Astfel se creează un gradient protonic și electric transmembranar. Cele două gradientele reprezintă forma temporară de stocare a energiei utilizate pentru a genera ATP. Protonii circulă în sensul gradientului, posibil prin canale aflate în tija particulelor de pe creștele mitocondriale. Particula propriu-zisă conține o ATP-sintetază, a cărei interacțiune cu pretonii sosiți determină formarea de ATP (ipoteza chimiosmotică Mitchell).

În afara rolului major menționat, mitocondriile sunt capabile să acumuleze ioni ( $PO_4^{3-}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ), eliberându-i apoi la nevoie. Ele tind să se acumuleze în zonele de activitate celulară intensă (sisteme contractile, zone de transport activ etc.).

## 2.2.6. PEROXIZOMII

Organite celulare de dimensiuni în general reduse (0,5  $\mu m$ ), au fost descrise pentru prima oară în celulele renale și hepatice. Sunt delimitați de o membrană simplă și conțin o matrice densă, în care uneori se află un corp cristalin. Conțin peroxidaze și mai ales catalază. Formează peroxizi și  $AcCoA$ , reduc  $NAD^+$  la  $NADH$ , compuși folosiți ulterior în mitocondrii pentru producerea de ATP.

## 2.2.7. APARATUL LOCOMOTOR CELULAR

Organismele unicelulare eucariote prezintă două tipuri principale de mișcări, dintre care unele sunt bazate pe existența vibrațiilor ritmice ciliare și flagelare, în timp ce altele se realizează prin mișcarea unor ansambluri contractile intracelulare.

În organismele pluricelulare sunt păstrate ambele tipuri de mișcări, la care se adaugă și forme mai complexe, cum ar fi cazul fibrelor musculare. Unele celule umane se deplasează liber și activ în mediul intern, altele sunt potențial mobile. Chiar și o serie de activități intracelulare presupun deplasări ale unor componente intracelulare (exocitoză, endocitoză, diviziunea etc.). Unele forme de mișcare sunt necesare activității celulelor ciliate (mucoasa respiratorie) sau flagelate (spermatozoizi).

În structura aparatului locomotor celular se includ atât dispozitive contractile sau motorii, cât și componente relativ rigide, dar deplasabile, ce reprezintă echivalentul unui sistem scheletic intern (citoschelet).

Citoscheletul este format din mai multe elemente:

— **microtubulii** sunt structuri cilindrice cu diametrul de cca 25 nm, al căror perete este alcătuit din 13 protofilamente paralele. Fiecare protofilament este alcătuit, la rândul său, prin polimerizarea unor heterodimeri produși prin condensarea a două molecule proteice: tubulina a și tubulina b. Polimerizarea este variabilă și reversibilă în func-

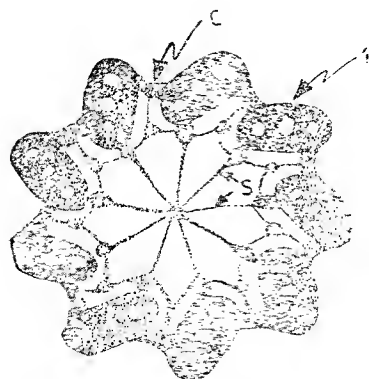


Fig. 18. Reprezentare schematică a unui centriol (secțiune transversală).

ție de concentrația ionilor de  $\text{Ca}^{2+}$  și prezența unor proteine asociate. Microtubulii sunt utilizați în interiorul celulelor pentru realizarea unor structuri specializate: centrul celular, cilii și flagelii (vezi mai jos), ori pentru menținerea unor forme diferite de cea globulară (axonul are un schelet microtubular) sau, în fine, ca linii de ghidaj pentru transportorul intracelular al unor componente mobile (de exemplu: transportul axonal al unor substanțe, deplasarea unor organite etc.);

— *filamentele intermediare*: având cca 10 nm diametru, aceste structuri sunt mai subțiri decât microtubulii și mai groase decât filamentele de actină. Se grupează în fascicule, iar din punct de vedere chimic rezultă din polimerizarea a 1—2 proteine, a căror natură variază de la o specie celulară la alta (în celulele epiteliale sunt prekeratine, iar în celulele mezodermice sunt vimentine). Ele conectează zonele de aderență intercelulare, contribuind la rezistența mecanică a celulelor și țesuturilor;

— *microtrabeculele* sunt structuri filamentoare cu rol de interconectare a elementelor citoscheletice;

— *centriolul*: în timpul interfazei celula conține 2 centrioli, situați adesea în vecinătatea nucleului, în regiunea aparatului Golgi. Fiecare centriol este un corp cilindric, format din 9 elemente alungite, dispuse ca aripile unei turbine (fig. 18). Fiecare element este format din trei microtubuli fuzionați (1). Elementele sunt conectate între ele (C), dar și cu o structură axială prin legături ce creează aspectul de spițe de roată (S).

La nivelul ecuatorului structurii, fixat pe elementele microtubulare, se află un inel discontinuu, format din mase dense (sateliți centriolari). Pe aceste mase pare să se fixeze sistemul microtubular al celulei. În momentul diviziunii, centriolii se dedublează, migrează la poli opuși ai celulei și formează fusul de diviziune;

— *cilii și flagelii* sunt structuri similare ca organizare, având doar dimensiuni evident mai mari în cazul celor din urmă. Sunt formați din axolemă, o porțiune alungită ce pătrunde la periferia celulei, fiind aco-

perită de plasmalemă. Axolema este formată din 9 perechi periferice de microtubuli, dispuse în jurul celei de a 10-a perechi centrale. Între dubletele învecinate se formează punți transversale de dineină (proteină cu activitate ATPazică), dispuse periodic în lungul structurii. Aceste punți se formează și se desfac ciclic, determinând mișcări de alunecare reciprocă. Axolema este fixată pe un corp bazal, având structura unui centriol.

**Dispozitivele contractile:** toate celulele conțin, mai mult sau mai puțin, toate proteinele contractile descrise inițial numai în fibrele musculare (actina, miozina, tropomiezina etc.), diferențele constând doar în modul de organizare și cantitățile existente.

În celule s-au descris microfilamente de actină, organizate adesea în fascicule ancorate la periferie. Aceste filamente interacționează cu filamente scurte de miozina și alte proteine contractile, formând unități motorii de forme și dimensiuni variate. Aceste ansambluri contractile sunt adesea tranzitorii (spre deosebire de fibrele musculare), formându-se și dispărând în funcție de necesitățile funcționale de moment.

## 2.2.8. ORGANITELE CELULARE SPECIFICE

Îndeplinind funcții specializate, unele tipuri de celule conțin organite adaptate realizării acestor funcții. Din această categorie fac parte miofibrilele celulelor musculare, neurofibrilele și corpii Nissl caracteristici neuronilor etc. Aceste structuri vor fi descrise odată cu funcțiile respective.

## 2.2.9. INCLUZIUNILE CELULARE

Matricea citoplasmatică, sediul proceselor de sinteză a aminoacizilor, acizilor grași și monozaharidelor, precum și a metabolismelor intermediare în care sunt implicați acești compuși, joacă și un rol în depozitarea rezervelor metabolice reprezentate de glicogen și lipide. Glicogenul este stocat sub formă de granule de dimensiuni variate (cu diametrul de cca 25 nm în mușchi și cca 80 nm în hepatocite), iar lipidele apar sub formă de picături (diametrul de 0,2—0,5  $\mu\text{m}$ ). În celulele adipoase, picăturile de lipide se aglomerează, ocupând practic cvasitotalitatea celulei, iar în celulele secretoare de hormoni steroizi se află mari cantități de colesterol esterificat.

## 2.3. MEMBRANA CELULARĂ (PLASMALEMA)

Complexul molecular lipoproteic care înconjură celula este considerat astăzi „organul” care mediază și controlează interacțiunile celulei cu toate componentele mediului, fie ele molecule mici, molecule mari sau alte celule” (Palade și Farquhart, 1981).

## 2.3.1. TIPURI DE BIOMEMBRANE ȘI ROLURILE LOR

Cu toate că structura și funcțiile membranelor biologice sunt în general unice, se pot descrie câteva tipuri morfo-funcționale de biomembrane: 1) membrana celulară propriu-zisă, care delimitează celula; 2) membranele organelor celulare, care delimitează compartimentele celulare descrise mai sus; 3) membranele specializate (sinaptice, mielinice etc.); 4) membranele tisulare de natură epitelială în cazul unor organe și sisteme (endoteliul capilar, alveolar, mucoasa digestivă, epiteliul renal etc.).

Aceste membrane îndeplinesc o serie de funcții fundamentale care, într-o succintă enumerare, ar fi:

- rol de delimitare fizico-chimică a mediului intracelular de cel extracelular;
- asigurarea distribuției asimetrice a componentelor ionice prin permeabilitatea selectivă și transportul activ. Această asimetrie stă la baza activității bioelectrice celulare, a transmiterii sinaptice, a proceselor de secreție și absorbție digestive și renale, a menținerii echilibrului hidro-electrolitic etc.;
- transferul de informație realizat prin hormoni, medicamente și alți stimuli fizico-chimici. Acești factori acționează frecvent prin receptori membranari specializați, determinând modificări ale activității celulare;
- rol de apărare și secreție prin fagocitoză, endocitoză și exocitoză;
- rol în recunoașterea intercelulară și apărarea imunitară;
- reglarea și limitarea creșterii organelor;
- roluri metabolice intracelulare (conversia chimiosmotică a energiei în ATP);
- adezivitatea și relațiile intercelulare;
- participarea la desfășurarea mecanismelor etiopatogenice ale unor afecțiuni.

## 2.3.2. COMPOZIȚIA CHIMICĂ ȘI STRUCTURA MOLECULARĂ A MEMBRANELOR CELULARE

Din punct de vedere chimic, membranele celulare sunt formate din lipide și proteine în părți egale, la care vin să se adauge polizaharide complexe din grupul ozidelor.

Lipidele membranare sunt în majoritatea lor (peste 60%) fosfolipide, formate dintr-un „cap polar” hidrofil și o „coadă” (catenă) hidrofobă. Datorită acestei caracteristici, ele intră în interacțiune cu mediul apos, formând structuri moleculare cu arhitectură specifică în funcție de condiții. La interfața apă-aer ele formează spontan un film monomolecular, cu catenele hidrofobe orientate spre aer. În interiorul unui mediu apos formează spontan lamele bimoleculare cu capetele polare orientate spre exterior. Contaminarea acestor structuri cu ioni determină formarea unor structuri micelare hexagonale. În afara fosfolipidelor, membranele celu-

lare mai conțin lipide neutre și steroli (colesterol), ce formează în apă structuri cilindrice și miceli apoase cu rol de rigidizare a straturilor bilipidice.

Proteinele membranare adăugate matricei lipidice membranare sunt considerate, din punct de vedere funcțional, a fi structurale și bioactive (enzime, transportori, receptori etc.). În ultima vreme se izolează și se descriu tot mai multe proteine cu roluri specifice în diverse activități celulare. În înțelegerea modului în care se structurează spațial membrana celulară a fost necesară cunoașterea aprofundată a interacțiunilor proteo-lipidice în mediul apos. Ancorarea proteinelor în stratul bilipidic se realizează prin legături electrovalente și hidrofobe realizate la nivelul amino-acizilor polari și, respectiv, apolari hidrofobi. Datorită acestor legături, proteinele selecționează și organizează lipidele care, la rândul lor, determină structurile secundară și terțiară ale proteinelor. Proteinele se fixează pe, și în suprafața stratului bilipidic prin legături electrovalente, în timp ce în grosimea stratului legăturile sunt de tip hidrofob.

Glucidele membranare (glicoproteine și glicolipide) sunt constituenți implicați în adezivitatea și antigenitatea celulară, precum și în geneza încărcării electrice, fenomene ce justifică interesul larg al cercetării lor. În această categorie se includ compuși sialici, mucoproteinele, cerebrozidele, ganglioizidele.

Un rol important în menținerea contactelor și adezivității celulare revine *fibronectinei*. Aceasta este o glicoproteină cu greutate moleculară mare, prezentă în matricea intercelulară și prevăzută cu capacitatea de a crește aderența și fixarea celulelor pe substratul inert al collagenului matriceal. Ea se găsește sub formă de fibronectină tisulară, insolubilă, și de fibronectină plasmatică, solubilă. Prima formează o rețea fină de filamente neregulate, dispuse la suprafața celulelor și pe țesutul conjunctiv acelular, iar cea de a doua se găsește în plasmă, având origine predominant hepatică. În afara hepatocitelor, fibronectina plasmatică este sintetizată la nivelul macrofagelor și celulelor endoteliale, realizând o concentrație de aproximativ 300 μg/ml. Între cele două forme există o stare de echilibru asigurată de fixarea unei părți din fibronectina plasmatică la nivel tisular. Aceasta a fost denumită „globulină insolubilă la rece”. La rândul său, fibronectina fibrilară de la nivel tisular poate fi sintetizată de fibroblaste, mioblaste, celule musculare, epiteliale, endocite, hepatocite, macrofage și celulele Schwann. Unele enzime proteolitice, cum sunt tripsina, chimotripsina, elastaza sau plasmina, pot hidroliza fibronectina intercelulară, determinând eliminarea ei de pe suprafața celulelor. Cantități dozabile de fibronectină au fost identificate și la nivel intracelular, cu ajutorul anticorpilor marcați cu fluoresceină sau peroxidază. Acestea sunt mult mai mici decât cele din spațiul extracelular, deși din punct de vedere imunologic sunt identice. Structura chimică a fibronectinelor este foarte apropiată, atât din punct de vedere al greutății moleculare, cât și al conținutului în proteine și hidrocarbodate. Greutatea lor moleculară este de 450 000 daltoni. Fibronectinele se compun din două subunități, cu greutate de 220 000 și, respectiv, 230 000 daltoni, legate prin două punți disulfidice, situate la extremită-

țile lanțurilor carboxiterminale. Fiecare din cele două subunități conține trei tipuri de omologii structurale dispuse sub formă de monomeri, în cazul fibronectinei solubile din plasmă, și de dimeri sau tetrameri, în cazul fibronectinei fibrilare. Componenta glucidică reprezintă doar 5%, fiind constituită din manoză, galactoză, glucozamină și acid sialic.

Fibronectina plasmatică, conținând mai puține hidrocarbonate, este mai expusă hidrolizei enzimatică. Interacțiunile moleculare ale fibronectinelor sunt multiple. Ele se fixează în primul rând pe colagenul matricei extracelulare. Afinitatea lor pentru forma denaturată a colagenului este de 200 de ori mai mare decât pentru forma nativă a acestuia.

Aderența celulelor la suprafețele acoperite de colagen se realizează prin intermediul fibronectinei. Aceasta se fixează, de asemenea, pe filamentele de fibrină, ca și pe fibrinogen. Complexele formate de fibronectină și fibrinogen pot precipita la rece, de unde denumirea de „globulină insolubilă la rece” dată inițial fibronectinei. În cheagul sanguin, fibronectina este fixată pe fibrină. De aceea, concentrația serică a fibronectinei este cu 20—50% mai mică decât a plasmăi. Datorită relațiilor cu fibrina, fibronectina participă la hemostază și refacerea țesuturilor lezate. Heparina, acidul hialuronic și condroitinsulfatul se pot fixa împreună cu proteoglicanii și glucosaminoglicanii pe fibronectină, consolidând matricea extracelulară. La nivelul suprafețelor celulare, inclusiv bacteriene și virale, fibronectina se fixează cu ajutorul situsului activ din porțiunea mediană a moleculei reprezentată de tetrapeptidul: arginină-glicină, asparagină-serină.

Datorită multiplelor interacțiuni moleculare și afinității pentru colagen, proteoglicani și glucosaminoglicani, fibronectinele participă la realizarea adezivității celulare, hemostazei și regenerării tisulare. La rândul lor, microfilamentele de fibronectină intracelulare contribuie la organizarea citoscheletului și la diferențierea celulară. Transformarea celulară indusă de un virus sau o substanță omogenă se însoțește de scăderea conținutului celular în fibronectină. Aportul de fibronectină exogenă restabilește structura și aderența celulelor afectate. Dacă între diminuarea fibronectinei celulare și degenerarea tumorală există vreo relație, rămâne de stabilit.

În sfârșit, fixarea fibronectinei plasmatică pe bacterii, virusuri și paraziți favorizează adeziunea celulelor fagocitare, distrugerea microorganismelor respective și apărarea antiinfecțioasă nespecifică. Astfel, afinitatea fibronectinei pentru suprafețele celulare conferă acestuia funcții multiple, care depășesc cu mult rolul atribuit inițial, de constituent al matricei intercelulare.

Structura edificiiului molecular ce constituie sistemul membranelor celulare nu este nici astăzi complet elucidată. Conceptul cu nuanță mecanicistă, introdus în prima jumătate a secolului de Danielli și Davson, conform căruia membrana celulară are o structură „în sandwich”, cu un strat bimolecular lipidic cuprins între două straturi proteice, a dominat biomembranologia timp de câteva decenii, suferind totodată modificări succesive, necesare explicării fenomenelor dinamice membranare pe măsura descoperirii lor. În 1957, Robertson elaborează conceptul membranei

unice („unit membrane”), bazat pe aspectul electrono-optic trilamelar comun tuturor membranelor, cu un strat transparent central (hidrofob), mărginit de două straturi opace osmofile (hidrofile), ca în modelul Danielli-Davson. Progresul continuu al cercetărilor a adus tot mai multe dovezi în favoarea dinamicii și fluidității ansamblului moleculelor membranare. Acest progres s-a materializat în conceptul „mozaicului fluid” care, introdus în 1972 de Singer și Nicholson, reprezintă și astăzi cel mai credibil și utilizat model de arhitectură membranară (fig. 19). Membranele sunt astăzi considerate a fi formate dintr-un strat bilipidic fluid în care plutesc ca niște geamanduri moleculele proteice. Cuplându-se cu lipidele membranare, aceste molecule proteice formează subunități lipoproteice cu dispunere diferită în funcție de celulă, zona membranară și condițiile funcționale. Aceste subunități pot fi incluse sau de suprafață. Proteinele incluse traversează complet membrana, au o zonă centrală

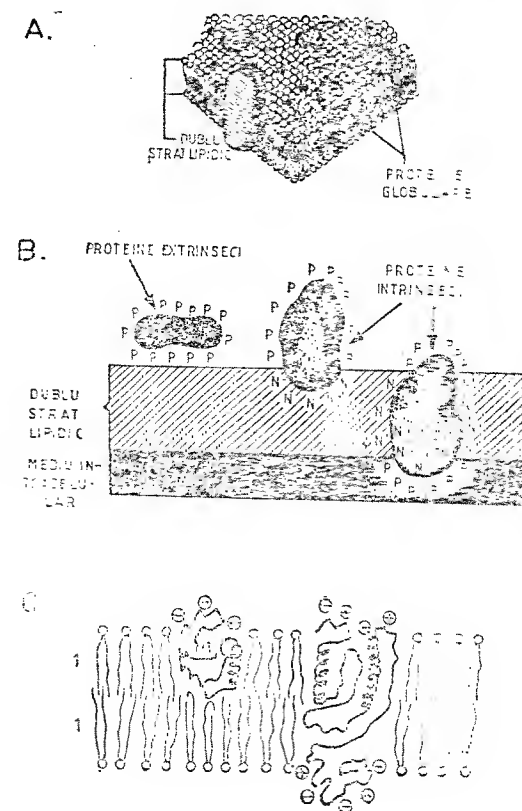


Fig. 19. Modelul în „mozaic lichid” al membranei celulare (după Singer și Nicholson). A: Reprezentare tridimensională. B: Localizarea proteinelor intrinseci și extrinseci; aminoacizii nepolari (N) corespund stratului bilipidic, iar cei polari (P) sunt situați spre periferie. C: Reprezentare schematică a stratului dublu de fosfolipide cu capătul polar orientat spre periferie. Secvențele proteice ce ies din stratul lipidic prezintă încărcare electrică, putând contracta legături electrostatice.

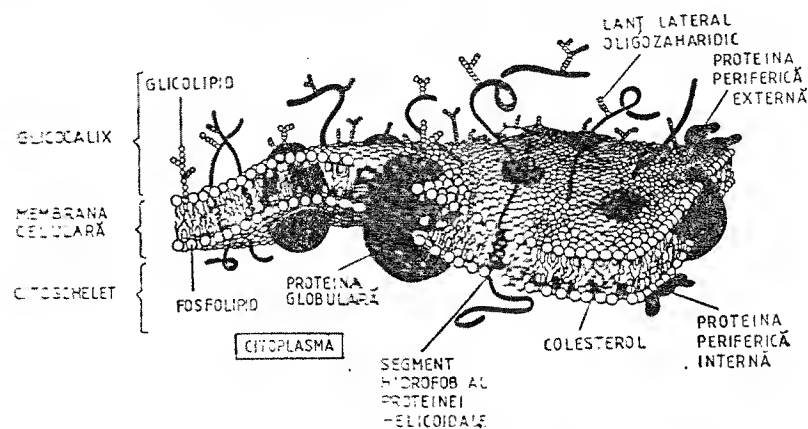


Fig. 20. Reprezentare schematică tridimensională a structurii membranei celulare.

hidrofobă și două zone hidrofile pe fețele externă și, respectiv, internă ale membranei.

Ele sunt caracterizate printr-o mobilitate în general redusă în sens lateral. Sunt însă capabile de mișcări de „bobbing” (transversale), limitate în măsura ancorării lor de fața internă a membranei (pe citoschelet). Proteinele de suprafață sunt, în schimb, foarte active și au o mare mobilitate laterală, fiind capabile să se deplaseze pe distanțe apreciabile. Mișcarea lor este controlată metabolic. Această structură este delimitată de două zone de un interes funcțional covârșitor (fig. 20):

— *învelișul celular (glicocalix)*, situat la exteriorul membranei celulare și format din glicoproteine și glicolipide (vezi mai sus), care alcătuiesc o adevărată „atmosferă pericelulară”, delimitând un „micromediu” dispus între celula propriu-zisă și mediul extracelular;

— *citoscheletul membranal*, format din proteine dispuse și interconectate pe suprafața internă a stratului bilipidic. Aceste proteine, în majoritatea lor cu caracter contractil (spectină, actină), constituie o zonă de ancorare atât pentru unele proteine incluse în membrană, cât și pentru sistemele contractile celulare. Rolul funcțional al zonei abia începe a fi descifrat dar, de exemplu, se presupune că aici ar avea loc procese de fosforilare și defosforilare, cu consecințe funcționale asupra unor procese dinamice celulare, cum ar fi fagocitoza, emiterea de pseudopode etc.

### 2.3.3. SCHIMBURILE DE SUBSTANȚE PRIN MEMBRANELE CELULARE

Introducerea în celule a substanțelor necesare activității celulare, precum și eliminarea produșilor de catabolism sau utili metabolic se realizează prin fenomene de transport transmembranar, de o mare di-

versitate și eficiență. Situată la limita dintre celulă și mediul extracelular, membrana celulară controlează și modulează schimburile, asigurând supraviețuirea, funcționarea și adaptarea homeostatică permanentă a celulelor la condițiile de mediu.

În principiu, transportul transmembranar se realizează prin două tipuri principale de mecanisme: *transportul pasiv* care, realizat în sensul unor gradiente fizico-chimice transmembranare, se supune legilor difuziunii și osmozei, fără a necesita vreun consum de energie metabolică, și *transportul activ*, realizat de obicei împotriva gradientilor fizico-chimici, cu consum de energie metabolică.

Formele de transport depind în primul rând de dimensiunile substanței de transportat. Se descriu, astfel, sisteme de *microtransfer*, care asigură pătrunderea discontinuă de macroparticule (tabelul V).

TABELUL V

#### Forme de transfer prin membrane

#### I. SISTEME DE MICROTRANSFER (permeație moleculară continuă)

##### A. Sisteme de transport pasiv:

1. Osmoză
2. Difuziune simplă
3. Difuziune facilitată — *contratransport*
4. Echilibru Donnan
5. Codifuziune (difuziune cuplată)

##### B. Sisteme de transport activ:

1. Pompe active pentru electroliți și neelectroliți
2. *Contratransport* și *cotransport*
3. *Microfagocitoză* (?)

#### II. SISTEME DE MACROTRANSFER

##### A. Endocitoză:

1. Pinocitoză:
  - a) Macropinocitoză
  - b) Micropinocitoză
2. Fagocitoză

##### B. Exocitoză

##### C. Transcitoză

#### 2.3.3.1. Transportul micromolecular pasiv. Canale ionice

Caracterul hidrofob al matricei lipidice membranare ridică problema modului în care aceasta poate fi traversată de apă și substanțele hidrosolubile fără consum de energie. Există trei categorii de structuri membranare cu rol în transportul pasiv al moleculelor hidrosolubile: *canalele ionice*, *transportorii* și *ionofori*.

**Canalele ionice:** unele proteine integrale din structura membranei pot crea căi hidrofile omogene care traversează membrana ca un tunel, asigurând traiectul apos necesar difuziunii pasive a unor molecule simple



sau ioni. Deși până în prezent suntem încă departe de a fi obținut o descriere completă a canalelor ionice membranare sau măcar o identificare a principalelor tipuri, cel puțin câteva specii de canale sunt destul de bine cunoscute, mergându-se până la izolarea proteinei din care sunt formate. Este vorba de canalele de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  și unele canale de  $\text{Ca}^{2+}$ . Identificarea și izolarea lor au fost posibile cu ajutorul unor tehnici de microelectro-fiziologie intracelulară, care permit separarea și analiza fluctuațiilor de curent transmembranar determinate de fluxurile ionice specifice transmembranare. Cea mai recentă dintre aceste metode („patch-clamp”) permite determinarea fluctuațiilor de curent dintr-un fragment de membrană conținând un număr limitat de canale (chiar unul singur). Acest fragment este inserat într-un microelectrod de construcție specială, care permite înregistrarea dinamică a fluxurilor ionice printr-un singur canal membranar. Cercetarea canalelor ionice a devenit posibilă și datorită descoperirii unor inhibitori capabili să se lege specific de proteinele membranare ce constituie diverse specii de canale. Astfel, tetrodotoxina (TTX) și saxitoxina (STX) se fixează specific pe canalele de  $\text{Na}^+$ , blocând fluxurile transmembranare ale acestui ion. Tetraetilamoniu (TEA) și 4-aminopiridina (4-AP) blochează specific canalele de  $\text{K}^+$ . Anestezicele locale, de tipul procainei, se fixează specific pe canalele de  $\text{Na}^+$ . Cu ajutorul acestor liganzi specifici s-a ajuns la izolarea proteinei-canal care, reinserată în membrane artificiale, își păstrează caracteristicile funcționale.

Izolarea și purificarea unor proteine-canal, precum și clonarea lor ulterioară au dus la o mai bună înțelegere a structurii și, evident, a funcționării acestor molecule. Se știe astăzi că aceste proteine sunt organizate subunitar, având domenii multiple: hidrofobe, hidrofile și amfipatice. Domeniile hidrofobe traversează membrana și sunt în general constituite din 22 de aminoacizi. Ele sunt grupate astfel încât formează structuri cilindrice ce delimitează lumenul hidrofil al canalului. Domeniile hidrofile se plasează atât în interiorul cilindrilor ce traversează membrana, cât și la cele două extremități — internă și externă. Au situsuri multiple, ce le permit să interacționeze cu diverși agenți chimici capabili să le moduleze activitatea. Aceste posibilități sunt amplificate prin relațiile stabilite cu glicocalixul și citoscheletul membranar. Domeniile amfipatice, având două fețe, una hidrofobă și alta hidrofilă, traversează membrana, contribuind la structura porului: cu exterior hidrofob și interior hidrofil.

Din punct de vedere funcțional, canalele ionice se caracterizează prin selectivitate și permeabilitate. Selectivitatea canalului ionic, capabil să permită doar trecerea unei sau unor anumite specii ionice, se datorează existenței unei anumite configurații moleculare, a unei așa-zise „bariere de selectivitate”. Aceasta, prin dimensiunile, forma și sarcina sa electrică, împiedică migrarea unor specii ionice în favoarea altora.

Permeabilitatea canalului, capacitatea de a asigura un anumit flux ionic, este condiționată de existența unei configurații moleculare tranzitorii cu rol de barieră („gating mechanism”). Datorită acestor configurații, canalele nu sunt deschise permanent, ci trec printr-o serie de tranziții

inehis/deschis. Frecvența și durata deschiderii canalelor sunt controlate de numeroși factori. În funcție de natura acestor factori, se descriu:

a) Canale voltaj-dependente, în structura cărora intră un așa-zis senzor de voltaj care, la atingerea unei anumite diferențe de potențial transmembranar, devine sediul deplasării unor sarcini intracanaliculare și al reorientării unor dipoli ce duc la deschiderea canalului.

b) Canale chimic-dependente, care se deschid în prezența anumitor substanțe endo- sau exogene.

c) Canale chimic-dependente receptor-operate, în a căror structură intră configurații stabile, receptori specifici pentru anumiți agenți chimici cu care se cuplează, modificând tranzitoriul permeabilitatea canalului.

d) Canale mecano-activate, care, sub influența unor factori mecanici (întindere, presiune), trec prin tranziții conformaționale ce le deschid.

e) Canale cu deschidere spontană, în care factorii ce determină tranziția nu sunt cunoscuți.

Pentru o mai bună înțelegere a particularităților structural-funcționale generale ale canalelor ionice, este utilă o trecere în revistă a datelor acumulate până în prezent cu privire la unele tipuri de canale mai bine cunoscute astăzi, cum ar fi canalele voltaj-dependente de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  și  $\text{Ca}^{2+}$ .

Canalele de  $\text{Na}^+$  voltaj-dependente au fost izolate și aprofundat descrise în membranele neuronale, ale mușchiului scheletic și în organul electric de către Torpedo. Structural, ele reprezintă un complex heterotrimeric format din trei subunități: alfa (260 kDa), beta<sub>1</sub> (36 kDa) și beta<sub>2</sub> (33 kDa) (fig. 21 A). Canalul de  $\text{Na}^+$  propriu-zis intră în structura subunității alfa. Aceasta este constituită din patru domenii similare (I—IV), având fiecare câte șase segmente transmembranare legate prin lanțuri hidrofile la exterior și la interior (fig. 21 B). Per ansamblu, se constituie o structură elongată, care traversează membrana de șase ori pentru fiecare domeniu. Dintre cele șase segmente transmembranare, cinci sunt hidrofobe, și al șaselea conține la fiecare trei aminoacizi hidrofobi un aminoacid bazic hidrofil, menținut cu consum de forță în interiorul mediului lipidic membranar. Se consideră că acest segment (S<sub>6</sub>) joacă rolul senzorului de voltaj. Domeniul III este legat de domeniul IV printr-un lanț peptidic hidrofil de lungime mai mare, care ar constitui așa-zisa „poartă de inactivare” a canalului. Cele patru domenii se dispun sub forma a patru cilindri transmembranari, care delimitează central canalul de  $\text{Na}^+$  (fig. 21 C). Structura are o formă cilindrică, cu lungimea de 17 nm și diametrul de 4,1 nm. Densitatea acestor canale, chiar în membranele excitabile, nu depășește cifra de 100/μm<sup>2</sup>, fiind în general de 10 ori mai redusă decât cea a canalelor de  $\text{K}^+$  din aceleași structuri. Filtrul de selectivitate al acestor canale este reprezentat de zona de constricție plasată în 1/4 externă și delimitată de un inel de oxigeni carbonilici electronegativi (resping anionii și atrag cationii), cu un diametru de 0,3×0,5 nm.

La extremitățile externă și internă, canalul prezintă dilatații. Structura dilatației externe permite fixarea moleculelor de tetrodotoxină sau

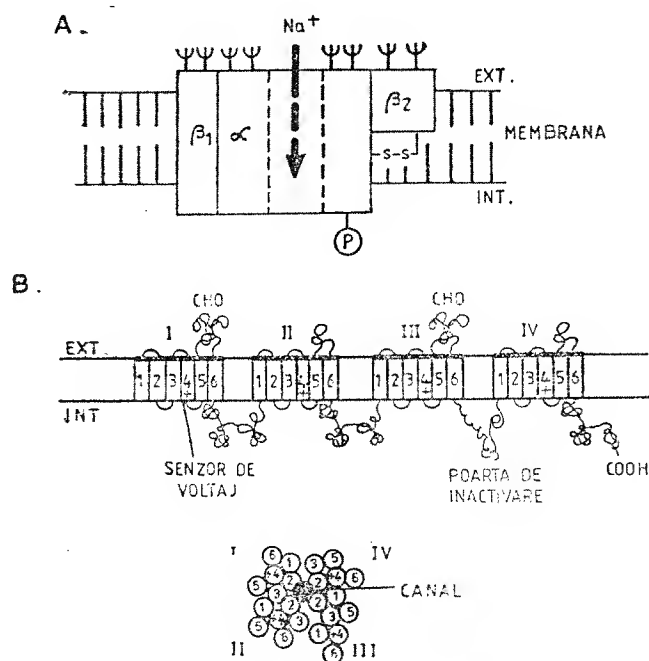


Fig. 21. Structura canalului de Na<sup>+</sup> voltaj-dependent (redesenat parțial și modificat după Berne și Levy, 1992). A: Topologia subunitară a proteinei-canal. B: Structură transmembranară a subunității alfa, văzută paralel desfășurată și perpendicular (C) față de planul membranei. Cele patru subunități omoloage (I–IV) sunt formate fiecare din câte șase segmente transmembranare (S<sub>1–6</sub>) legate în serie prin lanțuri peptidice hidrofile, de dimensiuni variabile. Canalul este situat în centrul celor patru cilindri (I–IV) reușiți, poziția segmentelor fiind indicată prin cifre.

saxitoxină, în timp ce dilatația internă este capabilă să recunoască și să fixeze moleculele de procaină și derivați, având efect blocant specific. Pe acest efect se bazează utilizarea procainei ca anestezic local ce întrerupe propagarea potențialului de acțiune în fibrele nervoase senzitive.

Spre deosebire de filtrul de selectivitate, substratul molecular al barierei de permeabilitate în cazul canalului de Na<sup>+</sup> voltaj-dependent nu este decât parțial elucidat. Studiile electro-fiziologice efectuate de Hodgkin și Huxley au demonstrat faptul că în structura canalului trebuie să existe două bariere de permeabilitate (fig. 22). Bariera *m*, închisă în condiții de repaus, se deschide rapid în momentul când s-a atins o depolarizare de 10–15 mV (deplasare de la –80 mV, la –65 mV). În acest

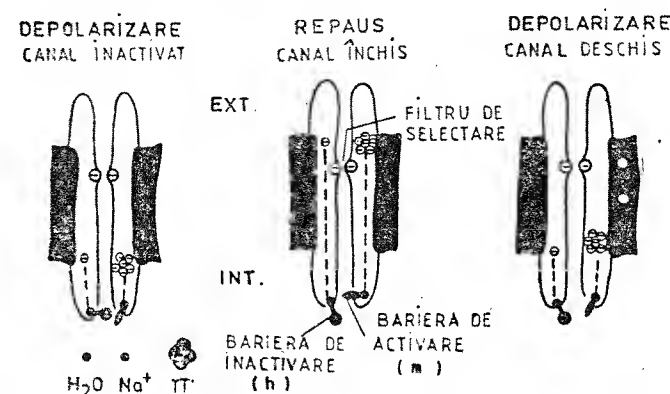


Fig. 22. Reprezentare schematică a structurii ipotetice a canalului de Na<sup>+</sup> voltaj-dependent.

moment, canalul deschis lasă să treacă un curent de Na<sup>+</sup> spre interiorul celulei. A doua barieră, *h*, este deschisă în repaus și se închide lent în momentul depolarizării, inactivând după un scurt interval (1 ms) curentul de Na<sup>+</sup> rezultat în urma deschiderii barierei precedente. Ulterior, canalul în stare inactivă (cu bariera *m* deschisă și *h* închisă) trebuie să treacă în starea de repaus (cu bariera *m* închisă și *h* deschisă). Această revenire este posibilă abia după cca 6 ms. Mecanismul acestor modificări tranzitorii de structură moleculară pare a fi explicat prin existența unor fluxuri de sarcini electronegative (electroni — e<sup>-</sup>) în interiorul proteinei-canal. În condiții de repaus, câmpul electric generat de potențialul transmembranar de repaus menține o anumită distribuție caracteristică a e<sup>-</sup>, care determină o configurație de repaus relativ stabilă a moleculei-canal. În momentul în care, sub acțiunea unui stimul, se produce transformarea limitată a membranei și un influx inițial de cationi, apare în acea zonă o depolarizare limitată. Când această depolarizare depășește pragul menționat (–10, –15 mV), modificarea de sarcină la suprafața membranei este suficientă pentru a determina o redistribuire a electronilor în interior. Acest flux de e<sup>-</sup> spre interior are drept consecință reorientarea moleculelor polare și bipolare din structura proteinei-canal, echivalând cu modificarea stării barierei menționate. Acest flux de e<sup>-</sup> spre interiorul canalului a putut fi înregistrat în condiții de *voltage clamp*. După aplicarea stimulului, se observă un curent de amplitudine redusă și dirijat în sens opus curentului amplu generat de influxul de Na<sup>+</sup> prin canalul deschis ulterior. Această manifestare electrică a fost descrisă sub denumirea de *gating current* (curent de poartă) (fig. 23).

Reunind datele prezentate, trebuie subliniate totodată și câteva aspecte generale privind modul de funcționare al canalelor de Na<sup>+</sup> voltaj-dependente. Fiecare canal, odată activat, rămâne deschis un anumit interval *fix* de timp (constantă de inactivare). Amplora inflului de ioni



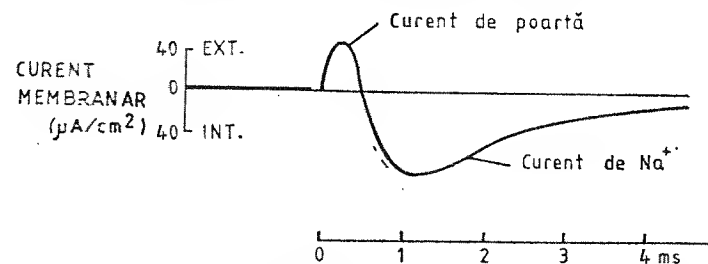


Fig. 23. Înregistrarea curentului de poartă ce precedă influxul de  $\text{Na}^+$  prin canalul activat.

va depinde întotdeauna de numărul canalelor deschise simultan, fiecare specie de canal având o conductanță specifică ( $g = \text{flux ionic/unitate de timp/canal}$ ). În general, depolarizarea membranei scade pragul de deschidere (hiperexcitabilitate), iar hiperpolarizarea crește acest prag (excitabilitate scăzută).

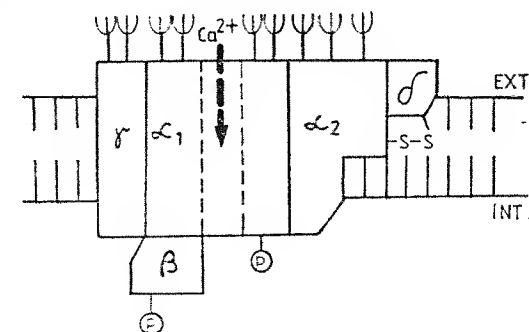
Canalele de  $\text{K}^+$  voltaj-dependente, spre deosebire de cele de  $\text{Na}^+$ , detaliat descrise mai sus, prezintă o singură barieră de permeabilitate ( $n$ ), ce se deschide tardiv, la cca 6 ms după stimulare. În acest moment, canalele de  $\text{Na}^+$  activate de același stimul sunt deja în stare inactivă.

Odată aflate în tranziție deschisă, canalele de  $\text{K}^+$  joacă rolul unei căi hidrice pasive, prin care, sub influența gradientului de concentrație, se realizează un eflux de  $\text{K}^+$  transportând un curent ionic dirijat în sens contrar curentului de  $\text{Na}^+$  prin canalele specifice menționate anterior. Acest curent are, prin urmare, un sens repolarizant, măbind diferența de potențial transmembranar. Excesul de  $\text{K}^+$  extracelular se opune acestui curent, având un efect depolarizant excitator.

Canalele de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaj-dependente controlează o bună parte dintre fluxurile transmembranare de  $\text{Ca}^{2+}$ , cu implicații deosebite în declanșarea și modularea unei game largi de activități celulare. Proteina-canal este formată din cinci subunități polipeptidice și glicopeptidice:  $\alpha_1$  (175 kDa; dihidropiridin-sensibilă),  $\alpha_2$  (143 kDa),  $\beta$  (54 kDa),  $\gamma$  (30 kDa),  $\delta$  (27 kDa) (fig. 24). Subunitatea  $\alpha_1$  ar conține canalul și situsurile de fosforilare modulatorie intracelulare. Subunitatea  $\beta$  este localizată pe fața internă a complexului și conține al doilea situs de fosforilare modulator, în timp ce subunitatea  $\delta$  este localizată exclusiv în zona externă. S-au descris numeroase tipuri și subtipuri cu caracteristici și localizări diferite. Canalele  $\text{Ic}$  pot fi blocate de  $\text{Co}$ ,  $\text{Mn}$ ,  $\text{Cd}$ . Canalele tip  $\text{L}$ , dihidropiridin-sensibile, au un prag ridicat de activare, dar și durată mare de activitate. Canalele de tip  $\text{N}$  au un prag redus și o durată scăzută de activitate. S-a descris și o specie  $\text{I}_{\text{SA}}$  (stretch activated) etc.

Transportorii sunt structuri proteice membranare — proteine integrale — cu zone hidrofobe incluse în stratul lipidic membranar, capabile

Fig. 24. Arhitectura moleculară a canalului de  $\text{Ca}^{2+}$  (vezi text).



să mărească, considerabil, viteza de transport a micromoleculelor solvite de pe o față a membranei pe cealaltă. Viteza de transport este mult mai mare decât cea realizată prin difuziunea transmembranară simplă, care, pentru substanțe strict hidrosolubile, poate ajunge la valori aproape de 0. În ceea ce privește capacitatea de transport, transportorii ocupă o poziție intermediară între transportul activ cu ATPaze și capacitatea de transport a canalelor ionice, care este mult mai mare (tabelul VI).

TABELUL VI

Capacitatea maximă de transport a diferitelor tipuri de proteine implicate în schimburile transmembranare (modificat după Best și Taylor, 1992)

Tipul de structură transportoare	Proteina	Moleculă transportată	Molecule/s
Pompă	$\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaza	$\text{Na}^+$	$5 \times 10^2$
	$\text{Ca}^{2+}$ -ATPaza	$\text{Ca}^{2+}$	$2 \times 10^2$
Transportor	Banda 3	$\text{Cl}^-$	$5 \times 10^4$
	Transportorul de glucoză	Glucoză	$1 \times 10^4$
Canal	$\text{Na}^+$	$\text{Na}^+$	$1 \times 10^7$
	Gramicidină	$\text{C}_s^+$	$2 \times 10^8$

Prin proprietățile lor, transportorii ocupă, de asemenea, un loc intermediar între ATPazele de transport activ și canalele ionice, prezentând asemănări, dar și deosebiri față de ambele sisteme membranare. Transportorii contribuie atât la transportul pasiv (difuziune facilitată, contratransport), cât și la forme de transport activ enzimatic (transport activ primar sau secundar, numit și cotransport electrogen). Caracteristicile principale ale transporturilor, așa cum se regăsesc în forma cea mai completă în cazul transporturilor de glucoză, ar fi următoarele: (1) fluxul realizat într-un anumit gradient de concentrație al moleculei

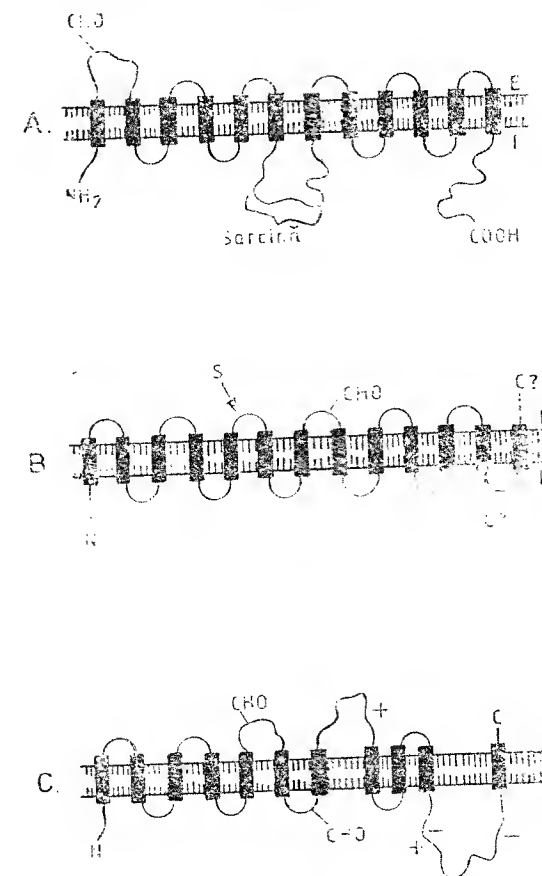
transportate este mult mai mare decât cel estimat a se realiza prin difuziune simplă în funcție de solubilitatea compusului în membrană; (2) fluxul nu variază liniar cu gradientul de concentrație, prezentând o cinetică de saturație de tip enzimatic (nu se respectă legea lui Fick); (3) transportul poate fi blocat cu inhibitori competitivi (analogi structurali); (4) adăugarea de substrat pe fața opusă accelerează fluxul spre acea față; (5) ca și enzimele de transport activ, transportorii suferă modificări de configurație în momentul fixării moleculei specifice. Au existat controverse îndelungate cu privire la mecanismul prin care se realizează transconformările și transportul aferent. Posibilitățile au inclus: (1) mecanismul de „flip-flop”, în care molecula transportoare, după ce a fixat molecula transportată pe una dintre fețe, suferă o întoarcere de  $180^\circ$  și, ca o ușă tur-nantă, aduce și descarcă molecula pe partea opusă a membranei; (2) mecanismul de „ferry boat”, prin care transportorul, după ce a fixat sol-viul pe una dintre fețele membranei difuzează spre fața opusă, unde descarcă substanța transportată; (3) mecanismul de „squirting”, în care transportorul formează o structură relativ rigidă transmembranară. După ce a fixat substanța de transportat la una dintre extremități, transpor-torul suferă mici transconformări succesive, care propulsează substanța de transportat în țâșnituri succesive („squirts”) spre fața opusă, unde este descărcat. Acest ultim mecanism, care face din transportor un adevărat canal specific, cu o structură imperfectă și capacitate de transport mai redusă, este astăzi unanim acceptat. Un număr important de proteine transportoare au fost izolate, purificate și, după obținerea de ADN re-combinat clonat, secvențate cu precizie. Figura următoare (fig. 25 A, B, C) prezintă modelele de structură moleculară pentru trei transportori mai bine cunoscuți: (A) transportorul de glucoză din membrana hema-tică, ca reprezentant tipic de transportor unidirecțional implicat în di-fuziunea facilitată; (B) proteina „benzii 3<sup>+</sup>” hematice, ca reprezentant al transportorilor implicați în fenomenul de contratransport sau difuziune de schimb cu transportor; (C) cotransportorul eritrocitar de  $\text{Na}^+/\text{glucoză}$ , care fixează și transportă simultan doi solviți, fiind implicat în meca-nismele de cotransport electrogen (transport activ secundar) sau în unele forme de cotransport electrogen.

Transportul pasiv are ca bază fenomene de osmoză și difuziune gu-vernate de gradientele electrice, ionice, de concentrație etc.

**Osmoza.** Deplasarea transmembranară a moleculelor de apă se rea-lizează prin fenomenul de osmoză.

În cazul a două soluții separate printr-o membrană semipermeabilă, moleculele de solvent (apă) se vor deplasa din compartimentul cu con-centrație mică spre compartimentul cu concentrație mare. În soluțiile cu concentrație mai redusă, moleculele de solvent, fiind mai puțin obstruc-ționate de solvit, au o agitație moleculară mai mare, trecând în zona de concentrație crescută. Presiunea osmotică efectivă a unei soluții este aceea presiune care, aplicată soluției respective, împiedică orice deplasare a moleculelor de solvent. Sensul și viteza de deplasare a solventului între două soluții sunt date de diferența de presiune osmotică.

Fig. 25. Modele de protei-ne transportoare transmem-branare (modificat după Best-Taylor, 1992). A: Transportorul de glucoză eritrocitar (se observă cele 12 domenii transmembranare). B: Proteina „benzii 3<sup>+</sup>” eritrocitare. C: Cotrans-portorul  $\text{Na}^+/\text{glucoză}$ .



Presiunea osmotică este direct proporțională cu temperatura me-diului, cu numărul de particule rezultate din disocierea solventului și in-vers proporțională cu volumul, conform relației:

$$P = \frac{n \times R \times T}{V}$$

în care: P = presiunea osmotică; n = numărul de particule solvite; R = constanta universală a gazelor; T = temperatura absolută; V = volumul.

Cum în organism T este constantă, rezultă că presiunea osmotică va fi proporțională cu numărul de particule din soluție pe unitatea de volum.

Apa traversează rapid membrana prin soluții de continuitate (cana-le), legate probabil de unele proteine incluse în stratul bilipidic. Aceste

canale pot avea fie diametre foarte reduse, fie diametre mai mari, dar cu o stare de organizare a apei ce exclude solvenții.

O altă posibilitate a apei de traversare este reprezentată de difuziunea simplă, individuală și independentă de orice solvit, prin care fiecare moleculă de apă penetrează faza lipidică membranară.

**Difuziunea simplă:** viteza cu care o particulă poate difuza prin membrana celulară (viteza de difuziune =  $P_s$ ) este invers proporțională cu grosimea membranei ( $m$ ) și direct proporțională cu coeficientul de difuziune al substanței respective ( $D_s$ ):

$$P_s = \frac{D_s}{m}$$

La rândul său, coeficientul de difuziune este direct proporțional cu: temperatura ( $t^\circ$ ), solubilitatea substanței în mediile traversate, greutatea moleculară, configurația spațială a moleculei (moleculele asimetrice se deplasează cu dificultate), natura substanței și numărul de legături cu mediul părăsit, starea de hidratare etc. Intervenția gradului de solubilitate (hidrofilie, lipofilie) a substanței ce traversează membrana este exprimată de valoarea coeficientului de partaj ( $K$ ), reprezentat de raportul la echilibru dintre concentrațiile unei substanțe în doi solvenți nemiscibili aflați în contact:

$$K = \frac{C_1}{C_2}$$

Unele narcotice liposolubile pătrund cu ușurință în celule datorită coeficientului de partaj favorabil traversării membranei.

Difuziunea simplă se realizează datorită unor gradiente fizice de concentrație sau electrice. Inegalitatea de concentrație între două compartimente ( $C_o$  și  $C_i$ ) generează o energie de concentrație ( $E_c$ ) conform relației:

$$E_c = RT_m \ln \frac{C_i}{C_o}$$

Această energie propulsează moleculele de solvit dinspre compartimentul cu concentrație mare spre cel cu concentrație joasă.

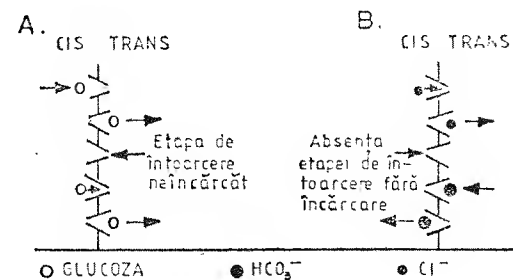
În mod similar, gradientul electric (diferența de potențial determinată de repartiția inegală a unor particule încărcate =  $E_m$ ) generează o energie electrică ( $E_e$ ) conform relației:

$$E_e = ZFE_m$$

în care  $Z$  = numărul atomic și  $F$  = numărul lui Faraday (96 500 coulombi).

Cele două energii sumate ( $E_c + E_e$ ) reprezintă o energie potențială, denumită potențial electro-chimic al substanței respective. La echilibru, potențialele electro-chimice ale celor două compartimente (intra- și extracelular) sunt egale. Această relație creează posibilitatea realizării echilibrului în condițiile unei diferențe de concentrație compensate corespunzător de o diferență de potențial (vezi în continuare).

Fig. 26. Modelele a două tipuri de transportori (modificat după Best-Taylor, 1963). A: Transportor simplă (eritocitar pentru glucoză). Transportorul fixează solvitul și îl descarcă pe fața transversală. Revenirea pe fața cis se face cu transportorul neîncărcat. B: Transportor prin schimb (de exemplu:  $Cl^-HCO_3^-$  eritocitar).  $Cl^-$  se leagă pe fața cis și este translocat. Întoarcerea se face după fixarea  $HCO_3^-$ . Până la fixare  $HCO_3^-$  rămâne descărcat pe fața transversală.



**Difuziunea facilitată** este o formă de transport pasiv care, utilizând transportori specifici, beneficiază de o viteză de transfer transmembranară mult crescută față de difuziunea simplă, în care coeficientul de partaj al substanțelor hidrosolubile separate este nefavorabil. Prezența unor transportori specifici în structura membranei aduce valorile transportului pasiv unidirecțional în limite funcțional necesare. Cinetica acestui tip de transport este prezentată în figura alăturată (fig. 26). Molecula de transportat se fixează pe extremitatea „cis” a proteinei, apoi urmează etapa de transport propriu-zis, în care prin țesuturi repetate se produce deplasarea glucozei din interiorul transportorului spre fața opusă („trans”), unde este eliberată în mediu. În cazul în care concentrația glucozei de pe fața „trans” este redusă, transportorul neîncărcat revine la fața „cis” pentru fixarea unei noi molecule. Modelele acceptate în prezent pentru transportori sugerează existența unei structuri canaliculare.

**Contratransportul**, sau schimbul mediat de transportori, este o alternativă la mecanismul difuziunii facilitate. În dinamica procesului lipsește etapa de revenire a transportorului descărcat de pe fața „trans” pe fața „cis”. Cu alte cuvinte, sunt implicați transportori a căror structură nu se poate modifica reversibil decât în condiții de încărcare (vezi fig. 26 B). Din această categorie fac parte o serie de proteine-transportori, cum ar fi proteina „benzii 3<sup>a</sup>” eritocitare (schimbătorul de  $Cl^-/CO_3^{2-}$ ), schimbătorul de  $Na^+/Ca^{2+}$  și cel de  $Na^+/H^+$ , pentru a nu vorbi decât despre cele mai cunoscute (fig. 27). Izolarea, clonarea și secvențarea acestor proteine transportoare a scos în evidență o serie de caracteristici comune cu alți transportori (vezi fig. 25). În cazul proteinei „benzii 3<sup>a</sup>” eritocitare, studiile efectuate au evidențiat următoarele: (1) în capilare și venele,  $CO_2$  difuzează în interiorul hematiei, unde este convertit de anhidraza carbonică în  $HCO_3^-$ , care apoi este schimbat prin contratransport cu  $Cl^-$  extrahematic. La nivel pulmonar, întregul proces se inversează, diferându-se  $CO_2$  care difuzează spre alveole. (2) Transportul este „electroneutrul”, rata obligatorie de schimb  $CO_2/H^+/Cl^-$  fiind de 1:1. (3) Me-

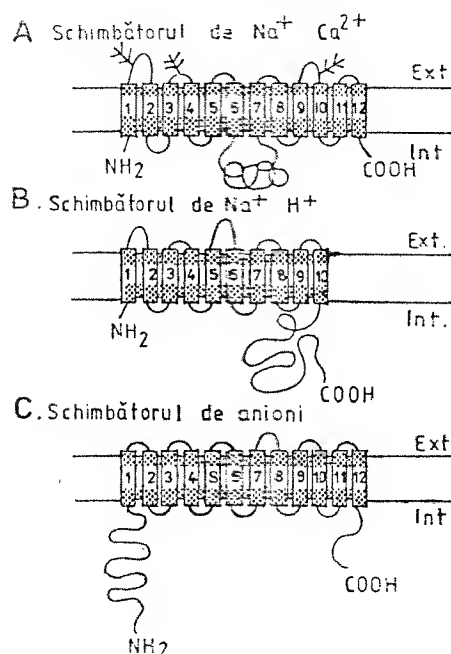


Fig. 27. Structura secundară a trei carrier-i schimbători de ioni (modificat după Berne și Levy, 1992). A: Schimbătorul  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . B: Schimbătorul  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . C: Schimbătorul anionic.

canismul implicat este cel de „țâșnituri” repetate („squirts”) și este complet pasiv, făcându-se pentru  $\text{HCO}_3^-$  în sensul gradientului de concentrație. Nici semnificația funcțională a celorlalți schimbători nu este de neglijat. Schimbătorul de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  este deosebit de important în membranele neurale și miocardice. El este implicat atât în menținerea unei concentrații scăzute a  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmatic liber, în condiții de repaus, cât și, în cursul stimulării, la realizarea unor *peak*-uri de  $\text{Ca}^{2+}$  importante pentru declanșarea activității celulare. Stoichiometria acestui transportor pentru  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$  este de 1:3—5, el fiind probabil și electrogenic (generează diferențe de potențial). În fine, un al treilea transportor cunoscut este schimbătorul electroneutral de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . Acest sistem antiport este ubicuitar, contribuind la menținerea pH-ului intracelular cu rol critic în procese cum ar fi: proliferarea și diferențierea celulară și sensibilitatea la hormoni.

*Echilibrul Donnan* este o formă de difuziune simplă care se produce atunci când de o parte a membranei există un ion impermeant. O astfel de situație apare în cazul celulei a cărei membrană este impermeabilă pentru anionii organici ( $\text{A}^-$ ) de dimensiuni mari (proteine) din interior, dar este permeabilă pentru cationii ( $\text{K}^+$ ) și anionii anorganici ( $\text{Cl}^-$ ). În acest mod, starea de echilibru se va realiza în condițiile unui exces de

$\text{K}^+$  pe fața internă (unde se află și  $\text{A}^-$ ) și ale unui exces de  $\text{Cl}^-$  pe fața externă. Această distribuție se realizează astfel încât raporturile concentrațiilor în cele două medii sunt egale:

$$\frac{K_i^+}{K_e^+} = \frac{Cl_e^-}{Cl_i^-} \text{ sau } K_i^+ \times Cl_i^- = K_e^+ \times Cl_e^-$$

Forțele de difuziune astfel generate sunt compensate pentru fiecare specie ionică prin forțe electro-motrice dirijate în sens invers (vezi și datele referitoare la gena potențialului de repaus).

### 2.3.3.2. Sisteme de transport activ

Transportul transmembranar al unor substanțe împotriva gradientelor fizice, precum și menținerea unor inegalități de concentrație ionică (de exemplu, pentru sodiu și potasiu) nu pot fi explicate decât dacă se ia în considerare existența unor mecanisme de transport activ („pompe”). Aceste mecanisme, care se realizează cu consum de energie metabolică, pot interveni fie accelerând deplasarea de-a lungul unui gradient, fie diminuând sau chiar suprimând efectul gradientelor electro-chimice.

În funcție de modul în care se realizează și se utilizează energia necesară, transporturile active pot fi de două tipuri: transportul activ primar și transportul activ secundar (cotransportul electrogen).

*Transportul activ primar* se caracterizează prin faptul că utilizează direct ATP în vederea transportului, care este realizat cu ajutorul unor ATPaze specifice fiecărei specii ionice sau molecule transportate. Este din nou vorba despre structuri moleculare proteice cu zone hidrofobe care traversează membrana. Hidrolizând ATP, aceste structuri eliberează energia necesară unor transconformări generate prin fosforilare. Transconformările mobilizează substratul spre fața opusă a membranei. Aici procesul se inversează prin defosforilare, urmată de trecerea ciclică într-o a doua configurație, aptă să asigure transportul altui substrat în sens invers.

Cea mai bine cunoscută dintre ATPazele de transport este  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaza formată dintr-o subunitate „catalitică” — alfa (Mr: 100 000 daltoni) — și o subunitate glicoproteică — beta (Mr: 50 000 daltoni) (fig. 28). Operând la capacitate maximă, această  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPază transportă trei ioni de  $\text{Na}^+$  spre exterior și doi ioni de  $\text{K}^+$  spre interior pentru fiecare moleculă de ATP hidrolizată. Fosforilarea și defosforilarea ciclică a proteinei o determină să oscileze între două conformații alternative (peristaltică moleculară). În configurația E1 situsurile ionice au afinitate mare pentru  $\text{Na}^+$  și sunt orientate spre citoplasmă, în timp ce în configurația E2 aceleași situsuri favorizează legarea  $\text{K}^+$  și se orientează spre lichidul extracelular. O descriere simplificată a procesului este prezentată în figura alăturată (fig. 29). Conformerul E1 are afinitate mare pentru  $\text{Na}^+$  intracelular, pentru  $\text{Mg}^{2+}$  și ATP. Când acești trei liganzi sunt fixați, proteina este fosforilată la nivelul unui reziduu aspartat din apropierea situsului de fixare a ATP. În acest timp, situsul de fixare pentru  $\text{Na}^+$

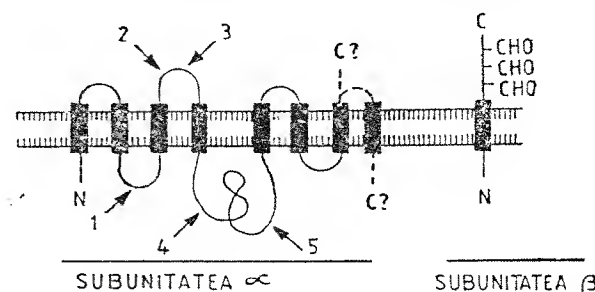


Fig. 28. Orientarea intramembranară a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPazei. Subunitatea alfa are patru situsuri cu afinitate pentru:  $\text{Na}^+$  (1);  $\text{K}^+$  (2); ouabaină (3); ATP (5) și un situs de fosforilare (4). Subunitatea are șase-opt segmente transmembranare. Subunitatea beta are un singur segment transmembranar și trei puncte cu potențial de glicozilare (CHO) situate pe extremitatea carboxiterminală externă.

suferă un fenomen de „ocluzie” (devine inaccesibil dinspre ambele fețe ale membranei). Se consideră că în acest moment ATPaza suferă o transformare ce face situsurile ionice accesibile dinspre fața externă a membranei, scăzându-le totodată afinitatea pentru  $\text{Na}^+$ . Ca urmare, ionii de  $\text{Na}^+$  disociază în mediul extracelular și proteina trece într-o nouă stare conformațională:  $\text{E2} \rightarrow \text{P}$ . Configurația  $\text{E2} \rightarrow \text{P}$  are o afinitate crescută pentru  $\text{K}^+$  pe fața extracelulară, fixând la acest nivel  $2\text{K}^+$ . Legarea  $\text{K}^+$  determină disocierea legăturii acil — fosfat și, din nou, situsurile pentru  $\text{K}^+$  trec în forma ocluzată, devenind inaccesibile. Fixarea unei noi molecule de ATP pe  $\text{E2} \rightarrow \text{K}^+$  determină trecerea în forma  $\text{E1}$  și ionii de  $\text{K}^+$  diso-

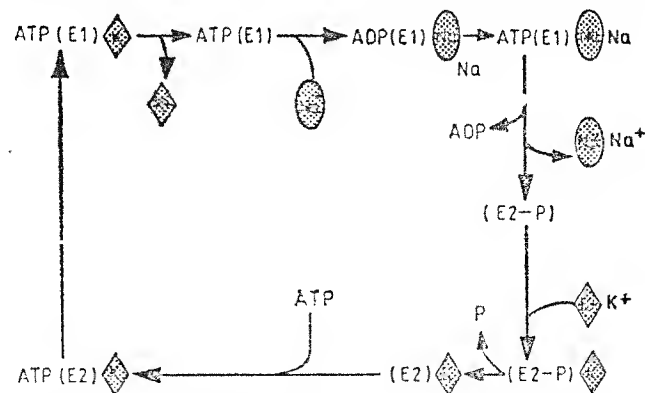


Fig. 29. Mecanismul de acțiune a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPazei (reprezentare simplificată).

ciază pe fața endoplasmică, procesul repetându-se ritmic (peristaltică moleculară). Deși mecanismele detaliate ale transportului activ primar rămân doar parțial cunoscute, s-au descris până în prezent numeroase ATPaze de transport transmembranar ce joacă un rol central în activitățile celulare descrise pe întreaga scară a organismelor vii. Aceste enzime aparțin unuia dintre cele trei tipuri de ATPaze cunoscute: P, V sau F (tabelul VII și fig. 30, 31).

TABELUL VII

Cele trei clase de ATPaze transportoare de ioni  
(modificat după Berne și Levy, 1992)

Tip	Mr kDa	Ion	Organism	Membrană
P	100 × n	$\text{H}^+$	Eucariote inferioare	Plasmalemă
		$\text{H}^+$	Eucariote superioare	Membrană internă
		$\text{K}^+$	<i>E. coli</i> , <i>S. faecalis</i>	Plasmalemă
		$\text{H}^+/\text{K}^+$	Eucariote superioare	"
		$\text{Na}^+/\text{K}^+$	"	"
V	400	$\text{Ca}^{2+}$	"	R. sarcoplasmatic
		$\text{Ca}^{2+}$	"	Lizosomală, Golgi
		$\text{Ca}^{2+}$	"	"
		$\text{H}^+$	Eucariote inferioare	Vacuole
		$\text{H}^+$	Eucariote superioare	Tonoplaste
F	450	$\text{H}^+$	"	Lizozomi
		$\text{H}^+$	"	Endozomi
		$\text{H}^+$	"	Granule secretoare
		$\text{H}^+$	"	Granule de depozit
		$\text{H}^+$	"	Vezicule căptușite cu clathrină
F	450	$\text{H}^+$	Bacterii	Membrană internă
		$\text{H}^+$	Eucariote superioare	Mitocondrială internă
F	450	$\text{H}^+$	"	Cloroplaste
		$\text{H}^+$	"	"

Transportul activ secundar sau cotransportul electrogen se realizează cu ajutorul unor transportori care permit fixarea simultană a două specii diferite de molecule, transportându-le în aceeași direcție (cotransport sau sinport). Fixarea simultană reprezintă condiția de bază a acestui mecanism. Cu excepția unor sisteme găsite în celulele drojdiei de bere, toți cotransportorii utilizează, în calitate de al doilea ion, ionul de  $\text{Na}^+$ . Toate celulele prezintă un gradient mare de concentrație a  $\text{Na}^+$  dirijat spre interior, ca urmare a activității permanente a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPazei. În consecință, ionii de  $\text{Na}^+$  tind să difuzeze permanent spre interiorul celulei. Fiind cuplați cu alți ioni pe cotransportor, ionii de  $\text{Na}^+$  se deplasează spre interiorul celulei, în timp ce ionul cotransportat este ade-

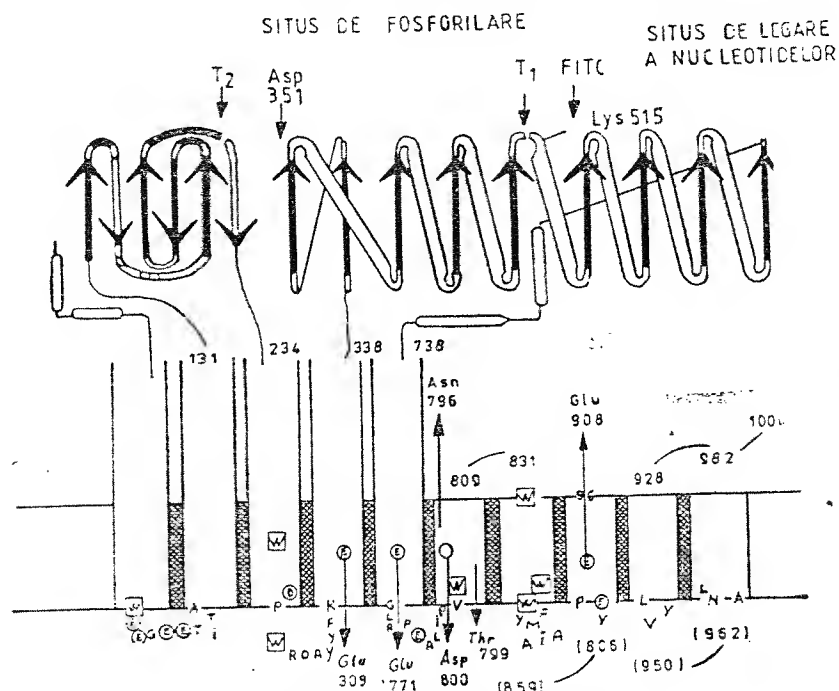


Fig. 50. Representare schematică a structurii secundare a ATPazei de  $\text{Ca}^{2+}$  din RS.

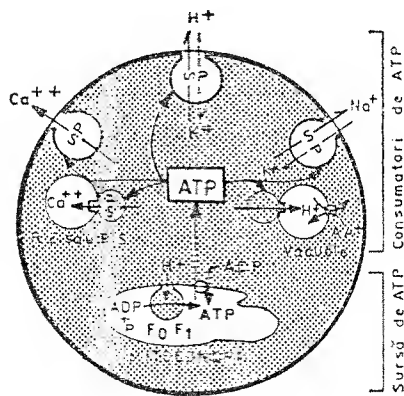


Fig. 51. ATPazele transportoare de ioni sunt atât surse majore, cât și consumatori importanți de ATP la nivel celular (modificat după Berne și Levy, 1992).

sea „pompat” împotriva unui gradient de concentrație. Energia rezultă din gradientul de  $\text{Na}^+$ , consecință îndepărtată a consumului de ATP. Există numeroase sisteme de cotransport, dintre care câteva sunt prezentate în tabelul alăturat (tabelul VIII).

TABELUL VIII

Câteva sisteme de cotransport prezente în celulele de mamifere  
(completat după Best și Taylor, 1992)

Ioni	Glucide	Aminoacizi	Alte
$\text{Na}^+/\text{Cl}^-$	$\text{Na}^+/\text{glucoză}$	$\text{Na}^+/\text{alanină}$	$\text{Na}^+/\text{lactat}$
$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$	$\text{Na}^+/\text{galactoză}$	$\text{Na}^+/\text{glicină}$	$\text{Na}^+/\text{colat}$
$\text{Na}^+/\text{PO}_4^{3-}$		$\text{Na}^+/\text{serină}$	$\text{Na}^+/\text{citrat}$
$2\text{Na}^+/\text{PO}_4^{3-}$		$\text{Na}^+/\text{cisteină}$	$\text{Na}^+/\text{folat}$

Așa cum se poate observa, cotransportul  $\text{Na}^+$ -cuplat poate asigura introducerea a numeroși compuși în interiorul celulei împotriva gradientelor de concentrație. Acest tip de cotransport poate fi electroneutral când numărul sarcinilor de semn opus este egal, dar poate deveni electrogen, determinând modificări de potențial transmembranar, când apar asimetrii. De exemplu, în cazul cotransportului de  $\text{Na}^+/\text{glucoză}$ , la fiecare moleculă de glucoză transportată împotriva gradientului de concentrație spre interior, mediului intracelular îi este adăugată o sarcină pozitivă suplimentară, generând starea de dezechilibru electro-chimic, denumită și depolarizare. Cotransportorul implicat a fost clonat și structurile sale primară și secundară sunt cunoscute (vezi fig. 25).

Sistemele de macrotransfer vor fi discutate la capitolul de fiziologie a celulelor albe (fagocitoza) și la mecanismele schimburilor transcapilare (transcitoza).

#### 2.3.4. DINAMICA MEMBRANELOR CELULARE

Gradul ridicat de fluiditate a membranelor celulare, variabilitatea legăturilor ce se stabilesc între diversele sale componente permit atât realizarea unor deplasări ale acestor componente, cât și mișcări ale membranei în întregime.

Deplasarea unor componente membranare este adesea legată de starea funcțională a celulei sau a unor compartimente celulare. În această categorie ar putea intra, de exemplu, activitatea transportorilor, închiderea sau deschiderea unor canale specifice, deplasarea laterală și conglomerarea unor proteine receptoare etc. Aceste mișcări sunt controlate biochimic prin variații de fluiditate ale membranei, fosforilări, modificarea (contractia) elementelor citoscheletice. Numeroase proteine membranare

suferă adevărate cicluri care, începând cu sinteza la nivel de citoplasmă, continuă cu inserția în membrană în vederea îndeplinirii rolului funcțional și/sau structural, urmată de reincluderea în citoplasmă și degradare.

Mișcările membranelor celulare sunt implicate în fenomenele de macrotransfer (endocitoza, exocitoza), fenomenul de eferescență și locomotie celulară.

Din categoria *endocitozei* fac parte: *fagocitoza*, funcție caracteristică leucocitelor și macrofagelor (vezi capitolul respectiv), dar și altor specii celulare; *macropinocitoza*, în care membrana emite o lamă ectoplasmică sau realizează o invaginare tubuliformă ce permite captarea unei picături de lichid; *micropinocitoza*, în care prin invaginarea membranei se realizează un tubul ce prin strângulare formează microvacuole.

Evacuarea unor compuși din celule se realizează prin *exocitoză* continuă (mai rar) sau discontinuă (indusă de stimuli, mai frecventă). Prin *exocitoză* se elimină granulele sau veziculele de secreție (celule exo- și endocrine), produșii de catabolism, mediatorul conținut în veziculele sinaptice. Procesul este, de obicei, calciu-dependent.

Mișcările de *eferescență* constau în emiterea unor proeminente bule (C: 2—10 μm), care persistă 20—60 s și apar în zonele în care presiunea osmotică intracelulară este scăzută. Se observă, de exemplu, în cursul mitozei.

Mișcările de *locomotie* se realizează prin pseudopode (vezi capitolul de fiziologie leucocitară) și membrane ondulate (expansiuni) fine sub formă de lame.

### 2.3.5. ROLUL MEMBRANEI CELULARE ÎN TRANSFERUL DE INFORMAȚIE

Celulele din organism emit și primesc informații care le modifică activitatea. Când celula emitătoare de informație este la distanță, transmiterea se efectuează printr-un *hormon*. În cazul în care celulele sunt alăturate, informațiile se transmit prin sisteme de cuplaj celular. Principalele tipuri de joncțiuni celulare sunt următoarele: (1) joncțiuni de tip *occludens* (zone compacte, ermetice); (2) joncțiuni de tip *gap* (zone deschise, cu comunicări intercelulare de tip canaliculare); (3) joncțiuni de tip *adherens* (între cele două membrane există septuri sau fibre transversale ce străbat spațiul intercelular de 15—20 nm).

Sfera cunoștințelor cu privire la mecanismele moleculare ale reglării funcționale în numeroase sisteme, organe și țesuturi s-a modificat considerabil în ultimii ani. Cum aceste mecanisme sunt reprezentate în principiu de transformarea informației extracelulare într-o acțiune celulară de răspuns, este firesc ca evenimentul molecular declanșator să fie localizat la nivelul interfeței mediu-celulă, adică în membranele celulare.

#### 2.3.5.1. Mesagerii primari (mesageri I)

Coordonarea activității celulare în vederea unor acțiuni subordonate unui anumit scop adaptativ se realizează, în imensa majoritate a cazurilor, prin intermediul unor semnale chimice. Aceste semnale sunt repre-

zentate de substanțe care, produse de anumite celule mai mult sau mai puțin specializate, ajung în mediul extracelular, de unde își exercită acțiunea asupra altor grupuri celulare. Din această categorie de substanțe fac parte: *hormonii clasici* (hipofizari, tiroidieni etc.), produși de anumite organe endocrine specializate și care, intrând în circulația generală, pot acționa la distanțe mari; *neuromediatorii* (acetilcolina, noradrenalina, dopamina etc.), care se eliberează la nivelul sinapselor, asigurând local transmiterea influxului nervos; *hormonii locali* (histamină, plasmakinine, factori de creștere etc.) care, eliberați în numeroase țesuturi, acționează predominant local, asigurând homeostazia sau reacția țesutului și organului respectiv. Această nomenclatură a substanțelor biologice active cu rol regulator extracelular a început în ultimii ani să-și piardă tot mai mult semnificația. Unele substanțe considerate a fi exclusiv hormoni locali s-au dovedit a fi și neuromediatorii importanți (serotonina, histamina). Hormonii clasici s-au demonstrat a avea și roluri specializate de neurotransmițători sinaptici (insulina, adrenalina). În numeroase sinapse se eliberează simultan două sau chiar mai multe substanțe active, dintre care unele, pe lângă rolul local, exercită și roluri generale. S-a descris un adevărat sistem endocrin difuz (APUD), format din celule de origine neurală, dispersate practic în tot organismul, capabile să secrete un mare număr de substanțe cu rol în activitatea a numeroase țesuturi și organe (tub digestiv, sistem nervos central și periferic etc.). Datorită acestui fapt, pe măsură ce delimitările se șterg, există astăzi tendința de a reuni aceste substanțe biologice active în noțiunea comună de factori hormonal sau de hormoni, în sensul general al cuvântului. Ansamblul acestor factori constituie sistemul mesagerilor primari (mesageri I) (fig. 32).

#### 2.3.5.2. Receptorii celulari

Mesagerii primari au în comun faptul că, în vederea realizării acțiunii specifice, trebuie să fie recunoscuți și să interacționeze cu receptori specifici din membrana sau interiorul (citoplasmă, nucleu) celulei-țintă. Receptorii celulari sunt agregate macromoleculare (predominant proteice), având proprietatea de a capta, amplifica și modula informația adusă de mesagerul primar cu care se cuplează stereospecific. Modificarea indusă determină transmiterea mesajului către unele sisteme intracelulare (mesagerii secunzi) care determină răspunsul.

Proteinele-receptor au în structura lor cel puțin două domenii importante: un situs de recunoaștere și legare a mesagerului primar (reacție primară) și un al doilea situs de activitate, prin care receptorul activat determină intrarea în acțiune a lanțului de transmitere a mesajului primit (reacție secundară).

În afara interacțiunii cu receptorii, hormonii se pot lega și de alte substanțe (de obicei, proteine), fără a declanșa reacții secundare. Aceste componente hormon-specifice sunt denumite *acceptori* și reprezintă factori de degradare sau de transport al hormonilor.



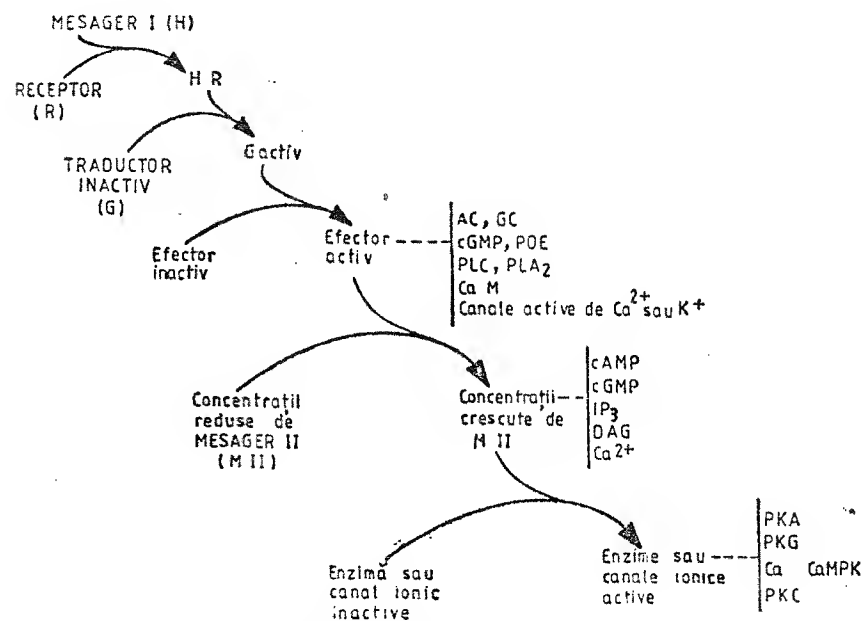


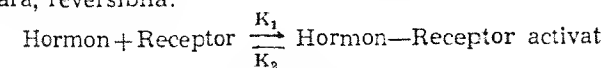
Fig. 32. Reprezentare schematică a cascadei de transmitere intracelulară a semnalelor extracelulare (modificat după Berne și Levy, 1992).

În timp ce în organism liganzii naturali ai receptorilor (*agoniști*) declanșează atât reacția primară, cât și pe cea secundară, cercetările farmacologice permit sinteza unor substanțe care, deși sunt recunoscute de receptori ca declanșând reacția primară, nu determină reacțiile secundare de răspuns celular. Aceste substanțe, care împiedică accesul agoniștilor la receptori, reprezintă *antagoniști competitivi*, sau agenți blocați. Între cele două extreme, agoniștii și antagoniștii, există un spectru larg de agoniști și antagoniști parțiali ce declanșează răspunsuri de intensitate scăzută.

Din cele menționate rezultă că în transferul celular de informație se pot distinge o serie de etape ce diferă în funcție de particularitățile structural-funcționale ale sistemului receptor implicat:

a) **Reacția mesager I-receptor** (reacția primară) constă în recunoașterea și cuplarea stereospecifică a hormonului pe situsul specific de pe receptor. Moleculele de mesageri secunzi (H) se comportă ca „efectori allostерици” care, fixându-se pe molecula de „proteină allosterică” ce constituie receptorul (R), nu sunt metabolizați, ci determină o modificare a configurației terțiare și, prin urmare, a funcției la extremitatea distală a moleculei, care este astfel activată. Deși cinetica interacțiunii

H—R este complexă, ea poate fi reprezentată în general ca o reacție bimoleculară, reversibilă:



$$[H] + [R] \xrightleftharpoons[K_2]{K_1} [H \cdot R^*]$$

Interacțiunea H—R presupune interacțiuni hidrofobe, punți de H<sup>+</sup>, forțe Van der Waals și punți saline, fiind însă excluse legăturile covalente. Din acest motiv, complexul H·R\* se disociază cu ușurință pe măsură ce se formează. Întregul proces poate fi descris ca o asociere-disociere ritmică, cu o constantă de disociere ( $K_d = \frac{K_1}{K_2}$ ) de  $10^{-8}$ — $10^{-12}$  mol/l,

explicabilă printr-o mare afinitate ce permite recunoașterea de către receptor a unor concentrații hormonale de ordinul nano- și picogramelor. Situsul de legare de pe receptor demonstrează o mare specificitate și afinitate, care dispar în momentul în care mesagerul primar suferă modificări structurale minime (prezența unei grupări hidroxil pe un hormon steroid sau înlocuirea unui singur aminoacid într-un hormon proteic). Deși fiecare receptor reprezintă o entitate moleculară distinctă, anumite caracteristici comune trebuie subliniate ca atare. Proteinele-receptor prezintă o regiune de recunoaștere și legare a hormonului de obicei expusă la exteriorul celulei, o regiune hidrofobă care ancorează receptorul în stratul lipidic al plasmalemei și, în fine, un situs de activitate care interacționează fie cu alte proteine membranare, fie cu interiorul celulei. Receptorii sunt de obicei glicozilați, prezintă o structură subunitară și necesită fosfolipide sau un mediu intramembranar pentru a avea activitate biologică. S-au identificat două tipuri generale de structură pentru receptorii membranari. Primul tip constă din șapte helixuri hidrofobe care traversează membrana. Buclele superficiale care leagă între ele segmentele transmembranare formează domeniul de fixare a ligandului, în timp ce buclele profunde citoplasmice sunt implicate în cuplarea cu efectorul. Această structură este caracteristică receptorilor rodopsinici, colinergici de tip M, adrenergici de tip alfa și beta, și canalelor ionice receptor-controlate (fig. 33). Al doilea tip structural este format dintr-un singur domeniu transmembranar, care leagă domeniul extracelular de fixare a mesagerului I de domeniul citoplasmatic ce conține frecvent o activitate enzimatică intrinsecă. Din această categorie fac parte receptorii pentru: insulină, factorul de creștere *insulin-like* (IGF-1), factorul de creștere epidermic (EGF), factorul de creștere derivat din plachete (PDGF) ș.a. (fig. 34).

Receptorii se caracterizează printr-o mobilitate deosebită în planul membranei din care fac parte. Ei se pot conglomeră, formând zone de sensibilitate acută pentru mesagerul primar (vezi, de exemplu, chemotactismul în cadrul capitolului privind leucocitele), sau se pot răspândi difuz pe suprafața celulei, atunci când zona cu concentrații cumulate de mesager primar dispăre (vezi, de exemplu, difuziunea receptorilor colinergici de tip N în cazul hipersensibilității de denervare a fibrelor mus-



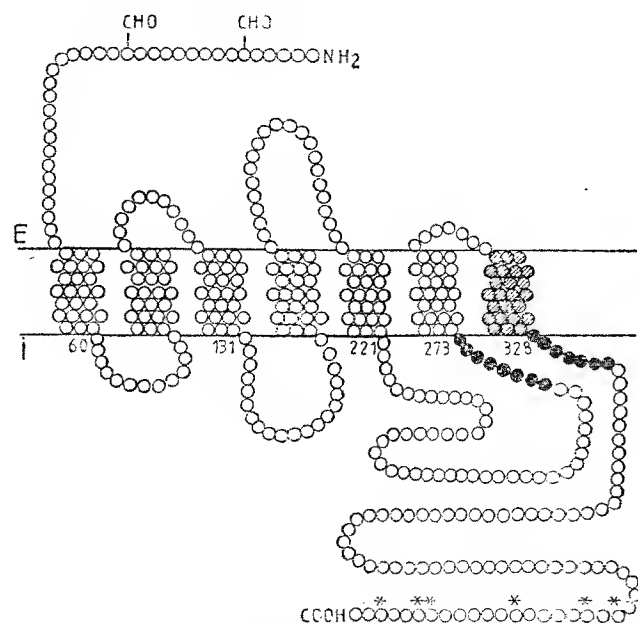


Fig. 33. Modelul structural al receptorului  $\beta_2$ -adrenergic uman aparținând familiei de receptori cuplați cu proteine G. Dintre caracteristicile comune familiei se pot enumera: extremitatea N-terminală externă, cu multiple situsuri de glicozilare (CHO); 7 alfa-helixuri transmembranare; o buclă lungă intracelulară conectând segmentele 6 și 7; extremitatea C-terminală internă cu situsuri de fosforilare (serină, treonină) implicate în desensibilizare. Segmentul 7 joacă un rol în recunoașterea agonștilor; segmentul 3 interacționează cu proteina G.

culare striate scheletice). Această mobilitate este probabil legată și de activitatea unor elemente aparținând citoscheletului, ancorate în membrana celulară.

Se estimează că pe suprafața unei celule-țintă există aproximativ  $10^4$ — $10^5$  receptori. Aceste structuri suferă un permanent turnover. Receptorul insulinic, de exemplu, are un timp de înjumătățire de aproximativ 7 ore. După sinteză, receptorii nou-produși se inseră difuz în membrana celulară. După fixarea hormonului specific, ei conglomerază, mai ales la nivelul invaginațiilor membranare, fiind ulterior internalizați prin endocitoză adsorbtivă. În interiorul acid al acestor vezicule, complexul H-R se disociază, proteina receptoare reciclează la nivelul membranei, în timp ce vezicula conținând ligandul fuzionează cu lizozomi. Această variantă de reciclare este utilizată în cazul receptorilor care livrează celulei substanțe nutritive (de exemplu, receptorii pentru

transferină și receptorii pentru lipoproteine de densitate scăzută — LDL — care transportă colesterol) (fig. 35). Alți receptori (insulină, EGF etc.) rămân împreună cu ligandul în vezicula de endocitoză, fiind degradați sub acțiunea enzimelor lizozomale. Uneori, posibil în cazul insulinei, ligandul hormonal este eliberat în citoplasmă și declanșează reacții intracelulare. Faptul că formarea complexului H-R la suprafața celulei este urmată de internalizare constituie o modalitate importantă de reglare a numărului de receptori disponibili prin concentrația hormonului specific. De câte ori celula este expusă la concentrații excesive de hormon pe durate semnificative, apare fenomenul de „down-regulation” al receptorilor spe-

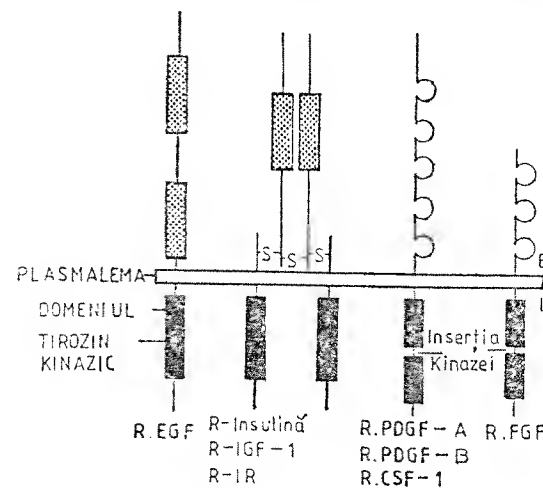


Fig. 34. Structura diferitelor subclase de receptori protein-tirozin kinazici (modificat după Berne și Levy, 1992). Subclasele I și II au domenii extracelulare bogate în cisteină, în timp ce subclasele III—IV au domenii extracelulare imunoglobulinice. Domeniile protein kinazice sunt cele mai conservate. Grupările carboxil terminale intracelulare sunt situsuri de reglare. EGF, factorul de creștere epidermic. IGF-1, factorul de creștere insulin-like 1. IR, proteină insulinică. PDGF, factorul de creștere derivat din plachete. CSF-1, factorul stimulator de colonii 1. FGF, factorul de creștere fibroblastic.

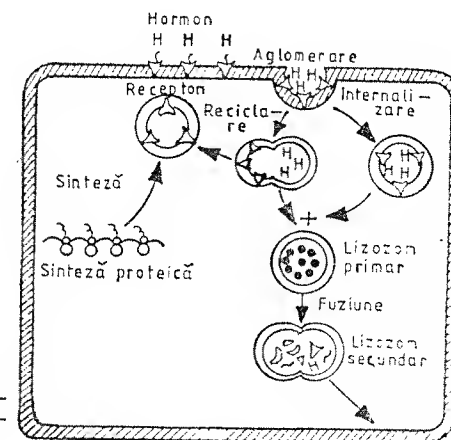


Fig. 35. Metabolismul receptorilor hormonal (reprezentare schematică adaptată după Best-Taylor, 1992).

cifici, al căror număr se reduce odată cu sensibilitatea celulei pentru hormonul în cauză. Fenomenul explică „desensibilizarea” la acțiunea unor mesageri primari, cum ar fi în cazul insulino-rezistenței din diabetul zaharat de tip II sau al desensibilizării la administrarea repetată de adrenalină. În deficitul de durată al unor hormoni apare fenomenul invers, de „up-regulation”, sensibilitatea celulei la hormon fiind mărită datorită acumulării de receptori neinternalizați. Fenomene similare apar și sub acțiunea unor hormoni heterologi. De exemplu, tiroxina mărește numărul de beta-receptori adrenergici, ceea ce explică simpaticotonia ce apare în cursul tireotoxicozei, fără o creștere a concentrației catecolaminelor circulante. Dacă variațiile numărului de receptori par a constitui un important element de reglare a transmiterii mesajelor din mediul extracelular, modificarea afinității receptorilor pentru ligandul specific intervine mai rar. De exemplu, receptorii la insulină pot prezenta o cooperativitate negativă, care reduce afinitatea pe măsură ce ocupanța prin insulină crește. Anumiți agenți activi la nivel membranar pot reduce afinitatea receptorului (de exemplu, forbolesterii în cazul receptorilor pentru EGF).

În numeroase cazuri, numărul receptorilor membranari depășește pe cel necesar pentru obținerea unui răspuns celular maxim, la ligandul respectiv. Existența unei astfel de populații de receptori „de rezervă” permite creșterea sensibilității sistemului la variațiile concentrației de mesageri primari și, în același timp, asigură menținerea răspunsului biologic maxim.

Reacția secundară constă din declanșarea, ca o consecință a reacției primare, a unei suite de etape prin care se ajunge la răspunsul celular specific mesagerului primar incriminat. În funcție de localizarea receptorilor și de timpul de declanșare, reacțiile secundare pot fi de cel puțin trei tipuri (fig. 36):

— **reacții imediate** (de ordinul milisecundelor) sunt caracteristice acțiunii neuromediatorilor sinaptici, precum și tuturor situațiilor în care receptorul incriminat controlează activitatea unui canal ionic în structura căruia se află (canal ionic chimic-dependent receptor-operat). Cuplarea mesagerului I cu receptorul determină trecerea instantanee a canalului în tranziția „deschis”, având drept consecință fluxuri ionice ce duc la apariția fie a unui potențial de acțiune excitator — EPSP — (depolarizare), fie a unui potențial inhibitor — IPSP —, cu consecințe funcționale ce vor fi detaliate în capitolele referitoare la transmiterea sinaptică și contracția musculară;

— **reacții lente** (de ordinul secundelor-minutelor) presupun intervenția unei subunități de cuplare (traductoare), care este activată de modificarea suferită de extremitatea activantă (situsul activ) al moleculei receptoare în momentul cuplării situsului de recunoaștere (subunitatea de recunoaștere) cu mesagerul I. Traductorul activ determină, la rândul său, intrarea în acțiune a unui efector celular. Dintre subunitățile traductoare, cele mai bine cunoscute astăzi sunt așa-zisele proteine G traductoare, a căror activare este GTP-dependentă (vezi mai jos). Efectorul activat de subunitatea traductoare poate fi, după caz, fie un

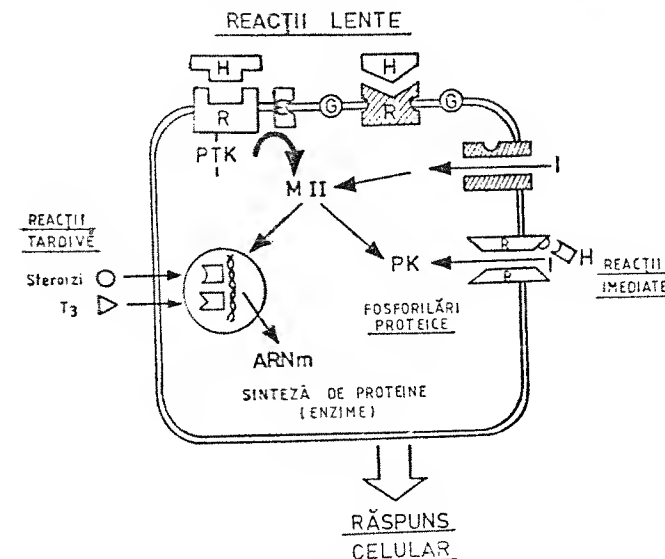


Fig. 36. Principalele tipuri de reacții hormon—receptor la nivel celular.

canal ionic membranar care, odată deschis, determină fluxuri ionice cu variate consecințe, fie o enzimă membranară sau submembranară. Activarea acestor efectori determină producerea și lansarea în citoplasmă a unor semnale chimice care reprezintă sistemul mesagerilor secunzi (mesageri II). Ținta acțiunii acestor semnale este reprezentată de efectori celulari — enzime din categoria protein kinazelor specifice. Procesele de fosforilare proteică induse de protein kinaze determină transconformarea și modificarea funcției anumitor proteine specifice. Aceste modificări reprezintă substratul direct al răspunsului celular specific la acțiunea mesagerului primar. Procesul este reversibil, în sensul că proteinele pot reveni la starea defosforilată de repaus sub acțiunea unui sistem de fosfataze intracelulare care opresc răspunsul celular. Această cascadă de evenimente biochimice rapide este implicată în declanșarea mării majorității a funcțiilor celulare și va fi detaliată mai jos. Există situația în care activarea protein kinazelor specifice se poate realiza și direct, fără participarea vreunui mesager II. Este vorba de o familie de receptori cu o activitate protein-tirozin kinazică intrinsecă. Enzima, activată direct de receptor, este situată pe fața internă a membranei, determinând efecte biologice legate probabil de creșterea celulară, enzima fiind implicată în transformarea ARN viral tumoral și activată de numeroși factori de creștere produși de tumori. Din această categorie fac parte receptorii la insulină, IGF-1, PDGF și factorul macrofagic de stimulare a coloniilor etc. Pe lângă acest mod de acțiune, receptorii menționați pot utiliza și mesageri secunzi;

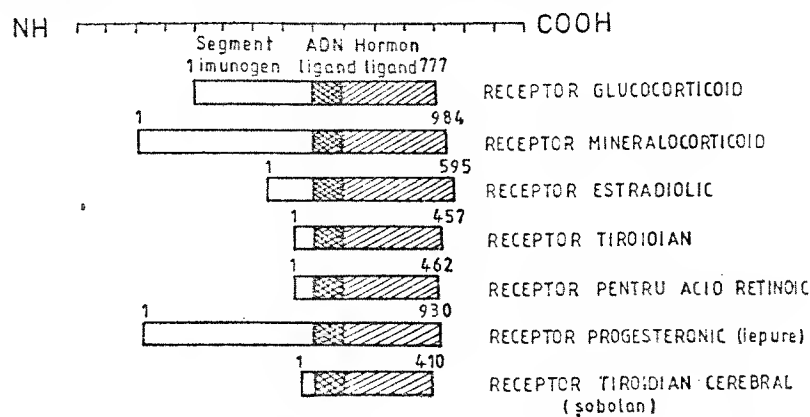


Fig. 37. Structura receptorilor pentru hormoni steroizi (modificat după Best-Taylor, 1992).

— *reacții tardive* (de ordinul orelor) apar în cazul activării unor receptori intracelulari de către hormoni liposolubili ce pot traversa domeniul plasmalemei. Astfel de mesageri secunzi sunt hormonii steroizi și tiroidieni. Receptorii pentru acești hormoni formează o familie genetică extinsă, care include receptorii cu specificitate și afinitate pentru fiecare dintre numeroasele clase de hormoni steroizi, receptorii pentru hormonii tiroidieni, vitamina D și acidul retinoic. Structurile acestor receptori sunt înalt conservate, prezentând un domeniu central ADN-ligand și conținând așa-zisele „degete” zinc-specifice, caracteristice proteinelor reglatoare care se leagă de ADN. Situsul pentru hormon este localizat la extremitatea C, în timp ce extremitatea N', cu structură variabilă, poate fi recunoscută de anticorpi (fig. 37). Hormonii steroizi, difuzând prin plasmalemă, se fixează pe receptorii specifici care se activează, căpătând o nouă configurație ce le permite să pătrundă în nucleu și să se fixeze pe cromatină la nivelul secvențelor specifice ale ADN. Aceste secvențe, elemente ale răspunsului hormonal, sunt amplificatori care, fixând proteine pe anumite situsuri, reglează transcripția unor gene specifice. În acest mod, familia receptorilor hormonilor steroizi intră în marea clasă a factorilor transcripționali ce controlează expresia genetică, acționând la nivelul ARN-polimerazelor și modificând astfel producerea de ARNm specific, în funcție de necesitățile ce au generat mesajul extracelular. În cazul receptorilor pentru hormoni tiroidieni, localizarea acestora este nucleară, fiind fixați pe cromatină. Au afinitate maximă pentru triiodotiroină ( $T_3$ ), forma cea mai activă metabolic dintre hormonii tiroidieni.

c) *Sistemul proteinelor G*: proteinele GTP-dependente se caracterizează prin capacitatea de a se activa prin legarea GTP (guanozin trifosfat), pe care îl hidrolizează cu formare de GDP, caracteristic formei inactive. Aceste proteine reprezintă un fel de comutatoare moleculare cu

rol în reglarea unui mare număr de procese intracelulare. Ele se caracterizează, în general, prin prezența unui situs de legare pentru guanilnucleotide și a unei activități GTPazice intrinseci. Sunt cunoscute astăzi două clase de proteine G: proteinele G heterotrimerice și proteinele G mici (cu greutate moleculară redusă).

*Proteinele G heterotrimerice* sunt formate din trei subunități: (1) o subunitate alfa, de cca 40–45 000 daltoni; (2) o subunitate beta, de cca 17 000 daltoni și (3) o subunitate gamma, de 8–10 000 daltoni. Se cunosc astăzi cel puțin 16 gene diferite care codifică subunitatea alfa, 4 gene pentru beta și 6 gene pentru subunitatea gamma. Funcția și specificitatea unei proteine G sunt de obicei conferite de subunitatea alfa, în timp ce subunitățile beta și gamma sunt interschimbabile. Tabelul alăturat (tabelul IX) prezintă cele mai bine studiate proteine G până la ora actuală, precum și căile de transducție în care sunt implicate.

TABELUL IX

Principalele clase de proteine G heterotrimerice  
(completat după Bourne și colab., 1990)

Proteină G	Receptori pentru	Efectori	Mesager II
Gs	Adrenalină, noradrenalină, histamină, glucagon, ACTH, LH, FSH, TRH ș.a.	Adenilat ciclază Canale de $Ca^{2+}$	cAMP ↑ Influx de $Ca^{2+}$
Gi-1, Gi-2, Gi-3	Noradrenalină, prostaglandine, opionați, angiotensină, alte peptide	Adenilat ciclază Fosfolipază C Fosfolipază $A_2$ Canale de $K^+$	cAMP ↓ $IP_3$ , DAG, $Ca^{2+}$ ↑ Eliberare de arahidonat Polarizare membranară
Golf	Substanțe odorante	Adenilat ciclază	cAMP ↑ (olfacție)
Gt-1 — bastonașe	Fotoni (transducină)	cGMP-fosfodiesterază	cGMP ↓ (vedere)
Gt-2 — conuri	Fotoni	cGMP-fosfodiesterază	cGMP ↓ (vedere colorată)
Go	Adenozină (ș.a.)	Adenilat ciclază	cAMP (?)
Gp	?	Fosfolipază C	$IP_3$ și DAG ↑

Proteinele G heterotrimetrice funcționează ca intermediari între receptorii membranari pentru peste 100 de mesageri I și procesele intracelulare controlate de aceștia. În repaus, proteina G se află în stare heterotrimerică, subunitatea alfa conținând GDP în situsul pentru nucleotide. În momentul formării complexului hormon-receptor, acesta interacționează cu subunitatea alfa, care își schimbă configurația, mărindu-și afinitatea pentru GTP și reducându-și afinitatea pentru GDP, ca și cea pentru subunitățile beta-gamma. Ca urmare, subunitatea alfa activată cedează GDP înlocuindu-l cu GTP și disociază de subunitățile beta-gamma. Dimerul desprins poate și el exercita unele dintre efectele incluse în răspunsul receptor-mediat. Subunitățile beta-gamma se pot fixa la nivelul altor subunități alfa aflate în mediul membranal, blocându-le, cu consecințe funcționale evidente.

Concomitent cu modificările de afinitate sus-menționate, în structura monomerului G-alfa are loc și activarea GTPazei. Acest proces este lent, astfel încât permite monomerului activ să pună în acțiune efectul sistemului (canal ionic sau enzimă) înainte de hidroliza completă a GTP și trecerea în forma inactivă, conținând ADP cu care se închide ciclul (fig. 38).

Proteinele G mici reprezintă a doua clasă de proteine GTP-dependente intracelulare. Sunt caracterizate prin  $M_r$  redus (20—35 000 daltoni) și structură monomerică. Activate prin înlocuirea GDP cu GTP, ele nu sunt implicate în medierea unor semnale extracelulare, ci în procesele de control intracelular (elongarea lanțurilor polipeptidice în sinteza proteică, proliferarea și diferențierea celulară, transformarea neoplazică, transportul vezicular între organe, exocitoză).

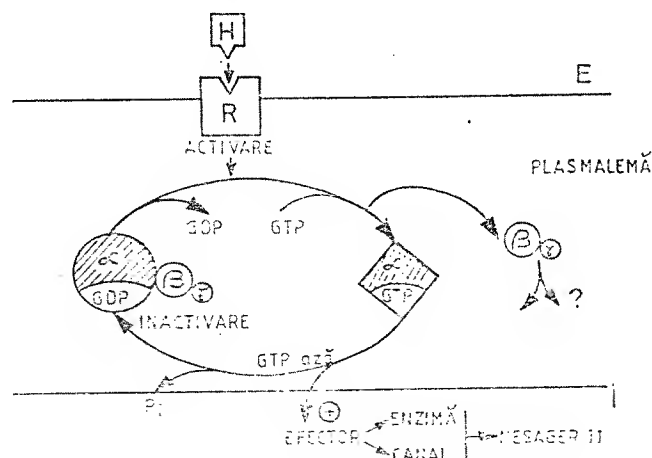


Fig. 38. Ciclul proteinelor G traductoare.

### 2.3.5.3. Sistemul mesagerilor secunzi și protein kinazele specifice

Informația biologică conținută în complexul hormon-receptor este transmisă intracelular prin semnale intracelulare, așa-ziiși mesageri secunzi (mesageri II). Conceptul existenței sistemului de mesageri secunzi, care a revoluționat înțelegerea mecanismelor de control celular, a fost emis de Sutherland după descoperirea cAMP, în 1957 (Sutherland și Rall, 1958). Principalii mediatori intracelulari ai acțiunii mesagerilor primari sunt: ionii de  $Ca^{2+}$ , nucleotidele ciclice (cAMP și cGMP), derivații de fosfatidilinozitol membranar ( $IP_3$  și DAG). În afara acestor trei clase, mai există numeroși candidați pentru funcția de mesager II (derivații de acid arahidonic, NO, transmetilările, unele fluxuri ionice de  $K^+$  etc.).

a) **Mecanismul general de acțiune al mesagerilor secunzi.** Odată formați în mediul intracelular, mesagerii II se cuplează cu receptori specifici intracelulari, declanșând reacții de activare prin transconformare a unor proteine intracelulare. Aceste reacții pot fi: (1) *immediate*, de ordinul milisecundelor, cum ar fi, de exemplu, în cazul  $Ca^{2+}$ , cuplarea cu troponina C (TnC) din care rezultă activarea ATPazei acto-miozinice și declanșarea mecanismului glisant al contracției musculare; (2) *lente*, de ordinul secundelor-minutelor, care asigură o amplificare considerabilă a răspunsului și, în esență, constau din cuplarea activatoare cu protein kinaze (PK) intracelulare și declanșarea unor reacții de fosforilare a proteinelor specifice care asigură răspunsul celular.

b) **Ionii de  $Ca^{2+}$  în calitate de mesageri II.** În condiții de repaus celular, concentrația  $Ca^{2+}$  liber citoplasmatic [ $Ca^{2+}$ ]<sub>i</sub> este menținută la valori sub  $10^{-7}$  mol/l. Această concentrație redusă este rezultatul echilibrului ce se stabilește între influxul de  $Ca^{2+}$  și efluxul său. Influxurile de  $Ca^{2+}$  pot proveni fie din exteriorul celulei, fie din depozitele intracelulare de  $Ca^{2+}$  legat. Influxurile de  $Ca^{2+}$  din exterior se realizează prin canalele de  $Ca^{2+}$  de tip  $I_L$  ( $L=leak$ ), voltaj-dependente și dihidropiridin-modulate,  $I_{SA}$ , activate mecanic (*stretch activated*), voltaj-dependente și receptor-operate fie direct, prin mesageri I, fie prin proteine G din complexul receptor sau de alți mesageri secunzi (cAMP, cGMP,  $IP_3$ ). Influxul de  $Ca^{2+}$  liber poate proveni și din depozitele intracelulare reprezentate de mitocondrii sau de reticulul endo(sarco)plasmatic. Și aceste efluxuri pot fi receptor-operate ( $IP_3$ ) sau voltaj-dependente (reticulul sarcoplasmatic). Tendințele de creștere a concentrației de  $Ca^{2+}$  liber citoplasmatic prin mecanismele enumerate sunt compensate în repaus de efluxuri echivalente realizate fie spre exterior (pompa ATPazică de  $Ca^{2+}$  receptor-operată și modulată de alți mesageri II și sistemul antiport  $2-3 Na^+/1 Ca^{2+}$ , menționat anterior), fie spre depozite (recaptare prin ATPaze de  $Ca^{2+}$ ).

Activarea celulară fie prin apariția potențialelor de acțiune (P.A.) fie sub acțiunea cuplării unui mesager I cu receptori specifici stăpânează semnificativ influxul și mobilizarea  $Ca^{2+}$  din depozite. Când această creștere depășește valoarea prag de  $10^{-5}$  mol/l, apare răspunsul celular

declanșat de  $\text{Ca}^{2+}$ , în calitate de mesager II. În funcție de receptorii utilizați și de calea urmată, răspunsurile la  $\text{Ca}^{2+}$  acoperă o plajă extraordinar de largă de răspunsuri celulare.

Cuplarea cu TnC, declanșând activitatea unor acto-miozin kinaze, este comutatorul molecular al contracției musculare. Un alt receptor intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ , de o covârșitoare importanță funcțională, este *calmodulina*. Această proteină ubicuitară, descoperită în urmă cu două decenii de Cheung și colab., poate deveni activă prin cuplarea cu 1—4 ioni de  $\text{Ca}^{2+}$ . Gradul de ocupare determină acțiunea specifică a proteinei, a cărei structură este similară cu cea a TnC. În funcție de alterarea conformațională rezultată în urma cuplării cu  $\text{Ca}^{2+}$ , această proteină reglatoare poate modifica activitatea a numeroase enzime celulare, cum ar fi ciclic nucleotid fosfodiesteraza (care degradează cAMP și cGMP), guanilat ciclaza (formatoare de cGMP), adenilat ciclaza (formatoare de cAMP), fosfolipaza  $A_2$  (PLA<sub>2</sub>) și categoria largă a protein kinazelor  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulin-dependente ( $\text{Ca}^{2+}$ -CaMPK) prezentate în tabelul alăturat (tabelul X).

TABELUL X

Familia protein kinazelor  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulin-dependente și acțiunile implicate (modificat după Berne și Levy, 1992)

Enzima	Substrat	Mr — Structură	Acțiuni
Kinaza miozinei ușoare (MLCK)	Miozina ușoară	8, — 150 kDa	Contracția mușchilor netezi
Fosforilaz kinaza	Fosforilaza	$1,3 \times 10^5$ kDa ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\delta$ )	Glicogenoliză
( $\text{Ca}^{2+}$ -CAM)PK I	Sinapsina I (situl I) Proteina III	48 kDa	
( $\text{Ca}^{2+}$ -CAM)PK II	Sinapsina I (situl II)  Glicogen sintaza MAP-2 Tirozina	230—600 kDa ( $\alpha_1$ , $\beta_1$ )	Eliberarea sinaptică a neuromediatorilor  Glicogenogeneză Creșterea dezasmblării microtubulilor
( $\text{Ca}^{2+}$ -CAM)PK III	Factorul de elongare 2	140 kDa	Sinteză de proteine

Este de subliniat faptul că, prin efectele de activare a altor mesageri II, complexul  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM creează posibilitatea interacțiunii modulatorilor a două sau mai multe linii de semnalizare intracelulare receptor-

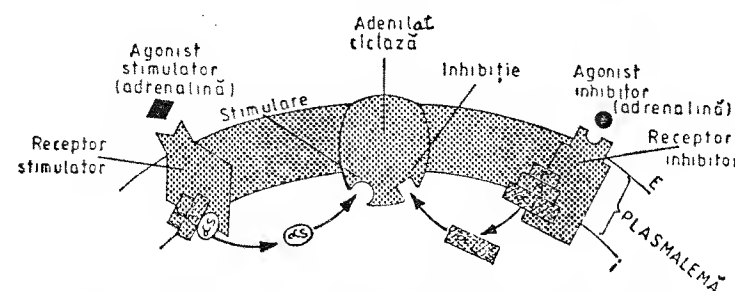


Fig. 39. Activarea și inhibarea adenilat ciclazei prin proteinele traductoare G (modificat după Berne și Levy, 1992).

activate, cu consecințe adesea surprinzătoare asupra răspunsului totalizator final („receptor cross-talk“).

c) Nucleotidele ciclice (cAMP și cGMP). Apar în situațiile în care receptorul specific activat de mesagerul primar este cuplat printr-o subunitate traductoare (proteina G) de un efector enzimatic capabil să catalizeze formarea de cAMP din ATP (adenilat ciclaza) și, respectiv, de cGMP din GTP (guanilat ciclaza). Variațiile de concentrație ale cAMP, rezultate prin cuplarea adenilat ciclazei cu subunitatea traductoare activatoare (G-alfa s) sau inhibitoare (G-alfa i) (fig. 39), își exercită efectele prin intermediul unor protein kinaze specifice (protein kinazele A cAMP-dependente — PKA). PKA este formată din patru subunități: două subunități reglatoare și două subunități catalitice. Dacă subunitățile catalitice sunt de obicei aceleași în diferite tipuri celulare, subunitățile reglatoare diferă adesea considerabil. Prezența subunității inhibă activitatea enzimatică a complexului. La concentrații micromolare de cAMP, fiecare subunitate reglatoare leagă două molecule de mesager II (cAMP), modificându-și configurația și pierzându-și afinitatea pentru subunitatea catalitică (PKA) care se desprinde, devenind activă (fig. 40). Protein kinaza (PKA) activă utilizează ATP pentru a fosforila proteinele-țintă prin transferul gamma-fosfatului de pe ATP pe reziduuri de serină sau treonină. Ca și în cazul altor tipuri de PK, PKA conține un miez catalitic (cu o înaltă omologie aminoacidică pentru întreaga familie), format dintr-un lob mai mic, conținând situsul pentru ATP, și un al doilea lob, mai mare, conținând situsul peptidic. În afara acestui miez, PKA mai conține domenii reglatoare care diferențiază diversele tipuri și subtipuri. Acțiunea cAMP este încheiată prin degradarea sa în 5'-AMP sub acțiunea fosfodiesterazelor (PDE) prezente în sistem. Concentrațiile de 3',5'-cAMP intracelular pot fi reglate și prin modificarea acestei activități enzimatice. De exemplu, metilxantinele exercită efecte utile terapeutic prin acumulările de cAMP rezultate ca urmare a blocării PDE.

Creșterile concentrației celulare de cGMP în celule stimulate de alți mesageri primari (ocitocină, hormonul atrial natriuretic, agenți colinergici muscarinici etc.) sunt urmarea intrării în acțiune a unui sistem

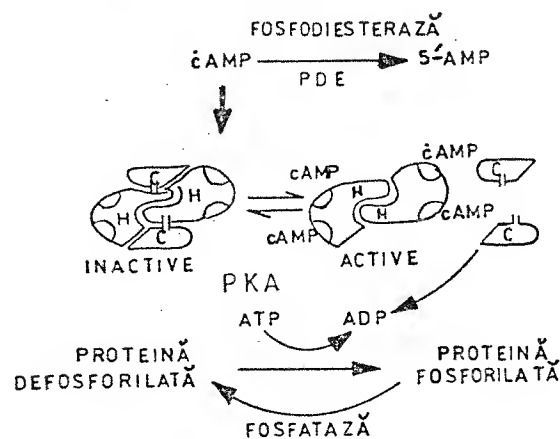
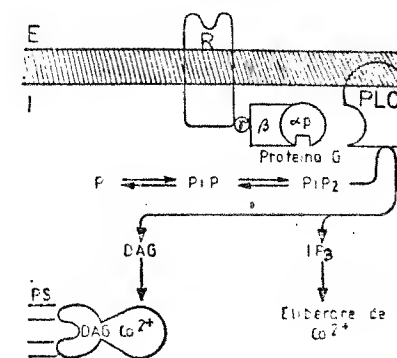


Fig. 40. Mecanismele de acțiune ale cAMP.

metabolic similar, format din guanilat ciclază (GC), protein kinaze cGMP-dependente (PKG) și fosfodiesteraze. În funcționarea și caracteristicile acestui sistem există încă zone neclare. De exemplu, guanilat ciclaza există în două forme: una solubilă intracitoplasmatică (prima cunoscută) și a doua particulată (fixată pe membrane). Activarea acestor enzime pare a se realiza în unele cazuri prin acumularea de peroxizi rezultați din degradarea avansată a unor fosfolipide membranare în urma interacțiunii H.R.

d) Derivații de fosfatidilinozitol (PI) membranar. Numeroși hormoni transmit celulelor informația conținută prin intermediul unor receptori care reglează ciclul PI. Și în acest caz, ca și în cazul AC, hormonul cuplat cu receptorul specific își exercită acțiunea printr-o enzimă-cheie, fosfolipaza C (PLC) membranară. PLC este activată de H.R. prin intermediul unor proteine G traductoare (Gp) și are ca substrat fosfatidilinozitol 4,5-fosfatul ( $\text{PIP}_2$ ), rezultat din fosforilarea succesivă a PI membranar prin stadiul intermediar de fosfatidilinozitol 4 fosfat (PIP). Acționând asupra  $\text{PIP}_2$ , PLC activat determină formarea a doi mesageri II: inozitol 1,4,5-trifosfatul ( $\text{IP}_3$ ) și diacilglicerolul (DAG).  $\text{IP}_3$  determină mobilizarea  $\text{Ca}^{2+}$  din depozite, fixându-se pe receptori specifici din structura canalelor de  $\text{Ca}^{2+}$  ale membranelor RE (și sarcoplasmatic), pe care le deschide. La această creștere a concentrației  $\text{Ca}^{2+}$  contribuie și acțiunea activatoare a  $\text{IP}_3$  asupra influxului canalicular de  $\text{Ca}^{2+}$  transplasmalemal. Această ultimă acțiune ar putea fi exercitată eventual prin intermediul unui metabolit fosforilat al  $\text{IP}_3$ : inozitol tetrakisfosfatul ( $\text{IP}_4$ ). Metabolizarea ulterioară implică procese de fosforilare cu eliberare de inozitol, care reintră în structura membranei pentru a reface PI. Al doilea mesager secund rezultat din acțiunea PLC hormon-activate este diacilglicerolul (DAG), care activează o protein kinază specifică: protein kinaza C (PKC). Cea mai bine cunoscută cale de activare a PKC ar fi următoarea:

Fig. 41. Producerea și acțiunea a doi mesageri secund: DAG și  $\text{IP}_3$ . DAG activează PKC prin coordonare cu  $\text{Ca}^{2+}$  și fosfatidil serina (PS) care ancorează enzima activată de membrană.  $\text{IP}_3$  determină eliberarea de  $\text{Ca}^{2+}$  din stocuri (modificat după Best-Taylor, 1992).



în celula nestimulată, PKC se află în stare inactivă în citoplasmă. Creșterea concentrației  $\text{Ca}^{2+}$  (prin  $\text{IP}_3$  sau alte semnale: „cross talk”) determină ancorarea enzimei de fosfatidil serină membranară, făcând-o accesibilă DAG, care o activează (fig. 41).

Deși nu se cunosc decât parțial proteinele ce constituie substratul PKC, rămâne cert faptul că enzima îndeplinește roluri vitale. Unii agenți lipofili inductori ai creșterii tumorale (mai ales forbol esterii) își exercită acțiunea primară prin activarea prelungită a PKC, care stimulează diviziunea celulară și transformarea celulelor normale cu creștere controlată în celule tumorale cu creștere haotică. S-au descris până în prezent șapte subtipuri de PKC cu structuri diferite (fig. 42).

Datele existente pun în evidență existența unor subtipuri de PKC legate de membrană care nu necesită intervenția  $\text{Ca}^{2+}$ . Alte subtipuri pot fi activate de acidul arahidonic și de către lizofosfolipide. Este posibil, prin urmare, ca activarea PKC să nu se realizeze numai prin intermediul activării receptor-dependente a PLC, ci și prin intermediul fosfolipazei  $A_2$  receptor-activate, care stă și la originea formării de produși activi lipidici (prostaglandine, leucotriene, prostaciline etc.). ce

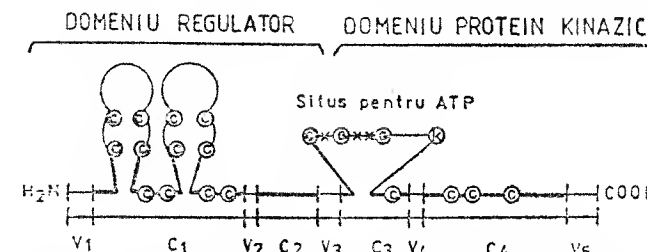


Fig. 42. Structura generală a protein kinazelor C ( $C_1$ — $C_5$ , domeniul conservat;  $V_1$ — $V_5$ , segmente variabile). Domeniul regulator conține două zone digitiforme care pot lega Zn.



ar putea astfel avea și rol de mesageri secunzi în activarea PKC, a PKG (vezi mai sus) și, eventual, a altor sisteme de control celular. Sfingozina din structura sfingomielinei și a unor glicosfingolipide ar putea, în calitate de inhibitor natural al PKC, să completeze un sistem dual de control al acesteia.

e) **Tirozin kinazele.** Deja menționate, reprezintă o cale de modulare a proceselor celulare ce constituie obiectul unei preocupări susținute în ultimii ani. Enzimele acestei categorii sunt cuplate direct cu receptori variați, care constituie superfamilia receptorilor tirozin kinazici grupați în patru subclase cunoscute (vezi și fig. 34). Subclasele I și II au un domeniu extracelular bogat în resturi cisteinice repetate, în timp ce subclasele III și IV prezintă în același domeniu o structură de tip imunoglobulinic (bucle). Dimerizarea prezentă în subclasa II reprezentată de receptorii la insulină mărește afinitatea și activitatea tirozin kinazei. Legarea mesagerului primar determină o modificare conformațională a ambilor monomeri, care activează tirozin kinaza din domeniul intracelular. Această activitate poate fosforila resturile tirozinice din structura întregului complex (autofosforilare). Aceste resturi-substrat sunt de obicei localizate în regiunea de inserție a enzimei (clasele III și IV) sau în extremitatea carboxiterminală. Autofosforilarea mărește activitatea tirozin kinazei, pentru că elimină elementul de competiție al acestora cu grupările tirozinice din structura proteinelor-țintă. Dimpotrivă, fosforilarea altor aminoacizi din structura receptoare (serina sau treonina) sub acțiunea altor protein kinaze (PKC) poate diminua activitatea tirozin kinazei. Receptorii conținând activitate tirozin kinazică pot, în momentul activării, să declanșeze numeroase activități celulare (influx de  $\text{Ca}^{2+}$ , activarea antiportului  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$ , stimularea transportului de glucide și aminoacizi, stimularea PLC și a degradării PI membranar). Ieșirea de sub control a tirozin kinazelor joacă un rol central în transformarea tumorală a celulelor. În anumite tipuri de celule, mutațiile la nivelul receptorilor pot activa necontrolat tirozin kinazele, chiar în absența factorilor de creștere. Alte celule tumorale secretă un factor de creștere și supraexprimă receptorul specific cu activități anormal crescute ale tirozin kinazei.

#### 2.3.5.4. Terminarea acțiunii mesagerilor secunzi — protein fosfatazele

Informația transmisă celulei prin mesager suferă o amplificare succesivă la nivelul treptelor enzimactice ale liniei de semnalizare activate prin formarea complexului H.R. O primă amplificare importantă este localizată la nivelul efectormului enzimatic, prin care semnalul transportat de mesagerul primar este exprimat prin formarea unui număr considerabil de molecule de mesageri secunzi intracelulari. A doua amplificare se realizează prin activarea protein kinazelor care fosforilează o cantitate de proteine celulare, realizând masa critică pentru declanșarea unui răspuns celular multiplu și eficient. Oprirea acestui răspuns, pentru a face celula aptă să răspundă altui mesaj, se realizează prin

fosfoliza indusă de protein fosfatazele specifice. Aceste sisteme enzimactice, care reprezintă cel de al doilea braț al balanței echilibrului celular, au focalizat eforturi de cercetare deosebite în ultimii ani. S-au descris, în paralel cu protein kinazele cunoscute, două sisteme de protein fosfataze (PP): serin-treonin protein fosfatazele și tirozin fosfatazele.

a) *Serin-treonin protein fosfatazele* reprezintă o familie largă de molecule legate structural, ce pot fi clasificate în două tipuri principale (PP-1 și PP-2), în funcție de subunitatea fosforilaz kinazei pe care o defosforilează. PP-1 acționează preferențial pe subunitatea beta, iar PP-2 defosforilează subunitatea alfa. PP-2 a fost subclasificată în PP-2A, -B și -C în funcție de cation-dependența lor absolută. PP-2A nu necesită cationi pentru activare, în timp ce PP-2B necesită în mod absolut  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM, iar PP-2C nu poate fi activată decât în prezența  $\text{Mg}^{2+}$ . PP-1 citosolic este relativ inactiv dar, legându-se prin structuri peptidice de recunoaștere de incluziunile de glicogen, reticulul sarcoplasmatic și miofibrile, poate fi activat, manifestând o specificitate deosebită în procese legate de aceste structuri. PP-2 sunt active în citosol.

Activitatea PP-1 este reglată de două proteine inhibitoare endogene (I-1 și I-2). I-1 devine eficace abia după fosforilarea sa de către PKA (un alt fenomen de „cross-talk“). Acest inhibitor, odată activat, leagă PP-1, desprinzându-l de pe structurile pe care este fixat. Odată trecut în citosol, PP-1 devine inactiv.

b) *Protein-tirozin fosfatazele* (PTP), mai puțin cunoscute, nu sunt structural omoloage cu PP-1 și -2 (spre deosebire de PK, care au un precursor comun și omologie avansată). În timp ce unele PTPaze de dimensiuni mici sunt citosolice (PTPaza-18 și PTPaza limfocitelor T), altele sunt proteine membranare mari, integrale, cu o structură ce sugerează existența unor receptori extracelulari cu liganzi încă neidentificați. Este cazul PTPazei CD45 (antigen leucocitar comun, implicat în procesele imunității celulare) sau al PTPLAR (proteina legată de antigenul leucocitar comun), care are o structură asemănătoare cu N-CAM (molecula de adeziune a celulelor neurale), importantă în dezvoltarea sistemului nervos.

### 3. PROPRIETĂȚILE FUNDAMENTALE ALE MATERIEI VII

#### 3.1. EXCITABILITATEA

Organismele vii prezintă trei proprietăți fundamentale: excitabilitatea, metabolismul și reproducerea. Dacă metabolismul și reproducerea sunt, în general, atributul altor ramuri ale științelor fundamentale, excitabilitatea este domeniul exclusiv al științelor fiziologice.

Excitabilitatea este proprietatea materiei vii de a reacționa prin manifestări specifice (contractie, secreție, elaborarea influxului nervos etc.) la acțiunea unor stimuli (variații energetice calitativ-cantitative) din mediul ambiant.

Această proprietate, comună tuturor structurilor vii, este esențială și complet dezvoltată în cazul celulelor nervoase și musculare.

Starea de repaus celular este caracterizată prin stabilirea unui echilibru metabolic trădat, în ultimă instanță, de echilibrul de încărcare electrică a celor două fețe membranare. Variații energetice exterioare (uneori și interne), acționând asupra celulei vii, determină perturbarea echilibrului respectiv, declanșând astfel un lanț de procese fizico-chimice intracitoplasmatic, a căror consecință este răspunsul specific celular, starea de excitabilitate.

Orice agent din mediul ambiant capabil să determine reacție de răspuns din partea unei structuri vii poartă numele de *excitant*.

În funcție de caracteristicile lor, excitantii se clasifică în excitanți generali și excitanți specifici. Excitanții generali sunt reprezentați de orice variație energetică capabilă să determine răspuns din partea celulelor vii, indiferent de particularitățile lor morfo-funcționale. Din această categorie fac parte excitantii artificiali care, în funcție de natura lor, pot fi: *fizici* (mecanici, termici, electrici, radiații etc.) sau *chimici* (acizi, baze, săruri etc.). În laborator se utilizează ca excitant curentul electric, întrucât prezintă o serie de avantaje: produce modificări reversibile, așa încât poate fi repetat cu ușurință; poate fi aplicat o anumită durată, dar, în același timp, se poate stabili exact momentul aplicării. Un exemplu de excitant fiziologic specific este influxul nervos pentru fibra musculară.

Dacă excitabilitatea unei celule este în funcție de intensitatea proceselor metabolice intracitoplasmatic, materializarea ei, reclamă o serie



de condiții și din partea stimulului, cunoscute sub numele de legile generale ale excitabilității:

a) apariția reacției de răspuns din partea unui țesut viu, la stimulare, se produce numai în cazul în care excitantul are o anumită intensitate — intensitatea prag sau liminară;

b) stimularea subliminară produce modificări membranare locale care pot genera starea de excitație în cazul în care se repetă la scurte intervale de timp;

c) creșterea intensității stimulului este urmată în cadrul anumitor structuri de o amplificare proporțională a reacției de răspuns, până la o manifestare maximă — reacție maximală. După acest moment, oricât ar crește intensitatea excitantului, reacția de răspuns nu se mai modifică;

d) răspunsul celular apare după un anumit interval de timp din momentul acțiunii excitantului. Acest interval poartă numele de perioadă de latență sau timp de latență și este necesar producerii modificărilor fizico-chimice intracitoplasmice capabile să traducă stimulul în reacție de răspuns;

e) excitantul trebuie să acționeze cu o anumită bruscă și să persiste o durată minimă de timp pentru a produce stimularea celulei;

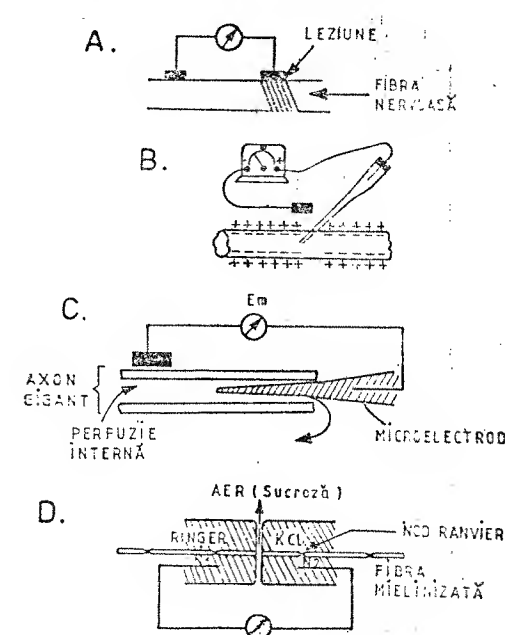
f) procesul de stimulare produce modificări de excitabilitate în structura vie, așa încât aceasta se va comporta diferit în condițiile unui nou impact cu variații energetice din mediul înconjurător.

Manifestările primare ale acțiunii oricărui agent excitant sunt localizate la nivelul interfeței celulă-mediul, adică la nivelul membranei celulare. Orice modificare indusă la nivelul membranei celulare determină modificări de permeabilitate, urmate de schimburi ionice ce alterează repartitia sarcinilor electrice între mediul extra- și cel intracelular. În acest mod, membrana iese din starea de echilibru caracteristică repausului și devine sediul unor modificări de potențial electrochimic caracteristice stării de activitate. În funcție de intensitatea și capacitatea de propagare a acestor modificări, se pot deosebi două categorii de membrane celulare:

*Membranele zise „inexcitabile”, în care modificările de permeabilitate, fluxurile ionice sunt reduse ca amplitudine și nu se propagă (de exemplu, membrana celulelor hepatice, conjunctive, osoase etc.). În astfel de membrane nu apar potențiale de acțiune, deși modificările de permeabilitate ionică continuă să fie principala modalitate de declanșare a răspunsului celular specific.*

*Membranele excitabile propriu-zise, în care modificările de permeabilitate ionică determină variații importante de potențial electrochimic, ce se pot propaga sub denumirea de potențiale de acțiune. În cazul acestor membrane (din neuroni și fibrele musculare), expresia cea mai evidentă și simplu de urmărit a excitației este manifestarea electrică. În studiul și înțelegerea funcției acestor țesuturi, tehnicile electro-fiziologice ocupă un loc de prim ordin (fig. 43).*

Fig. 43. Unele metode electro-fiziologice de investigare a excitabilității țesuturilor. A: Înregistrarea potențialului de scurt-circuitare. B: Tehnica înregistrării cu microelectrozi intracelulari. C: Înregistrarea potențialului de membrană în axoni giganți. D: Principiul înregistrării extracelulare prin tehnica întreruperii cu sucroză sau aer — sucrose-gap; air-gap.



### 3.1.1. BAZELE ELECTRO-CHIMICE ALE EXCITABILITĂȚII NEURONALE

Particularitățile structurale și metabolice ale neuronului și prelungirilor sale sunt subordonate funcției sale fundamentale de a prelua și transmite mesaje, asigurând reacția adaptativă integrată a organismului la condițiile mediului înconjurător. Datorită acestui fapt, se consideră că excitabilitatea și conductibilitatea sunt principalele caracteristici funcționale neuronale. Ambele sunt, în esență, proprietăți și moduri de răspuns ale membranei celulare neuronale, care răspunde prin modificări de permeabilitate și fenomene electro-chimice la stimuli din mediu.

#### 3.1.1.1 Originea potențialului de repaus

Bernstein (1902) și Nernst (1908) sunt cei care au emis ipoteza că potențialul de repaus al membranei rezultă din fenomenele electro-chimice ce asigură starea de echilibru ionic la nivelul acestei formațiuni cu permeabilitate selectivă. Cu alte cuvinte, potențialul de repaus al membranei este generat de diferențele de concentrație ionică dintre cele două medii, intra- și extracelular, în condițiile în care fluxul net al ionilor ce traversează membrana în ambele sensuri este egal cu zero, realizându-se starea de echilibru.

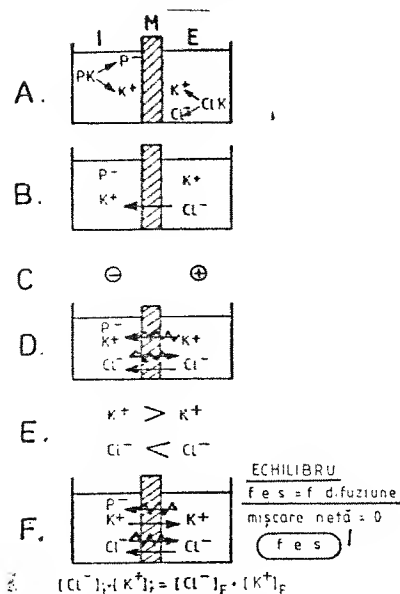


Fig. 44. Echilibrul Donnan. I și E, două soluții separate printr-o membrană semi-permeabilă (M). P, anion impermeabil. Cl<sup>-</sup> și K<sup>+</sup>, anioni și respectiv cationi permeabili. A: starea inițială. B: Cl<sup>-</sup> traversează prin gradient de concentrație. C: se realizează o diferență de încărcare electrică. D: forța electrostatică determină fluxul de sens contrar al K<sup>+</sup> și Cl<sup>-</sup>. E: apar diferențe de concentrație. F: apare starea de echilibru (Donnan) când fluxul net de substanțe difuzibile este nul. Între cele două compartimente există diferențe de concentrație și încărcare electrică, ce se anulează reciproc.

Se știe că repartitia ionilor între două compartimente separate de o membrană selectiv permeabilă este dictată de forțele de difuziune și cele electrostatice. Când forțele de difuziune tind să egaleze forțele electrostatice opuse ca sens, se ajunge la o stare de echilibru, cunoscută și sub numele de echilibru Donnan. În condițiile echilibrului, cele două fluxuri de ioni, cel generat de forțele de difuziune și cel generat de forțele electrostatice, sunt egale și de sens contrar, mișcarea netă a ionilor fiind egală cu zero (fig. 44).

Starea de echilibru menționată poate fi exprimată prin *legea Nernst*, ce permite aflarea diferenței de potențial generate de repartitia la echilibru a unei specii ionice date ( $I^{+/-}$ ).

Forțele electrostatice sunt reprezentate de lucrul mecanic ce trebuie depus pentru traversarea membranei de către ionul respectiv împotriva diferenței de potențial existente.

$$W = Z \times E \times F \quad (1)$$

în care W este lucrul mecanic; Z=valența ionului; E=diferența de potențial și F=sarcina (96 000 coulombi).

În mod similar, forțele de difuziune pot fi exprimate prin lucrul mecanic ce trebuie depus pentru traversarea membranei de către același ion împotriva diferenței de concentrație:

$$W = R \times T \times \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \quad (2)$$

în care R este constanta universală a gazelor; T=temperatura absolută; log<sub>e</sub>=logaritmul natural;  $(I^{+/-})_i$  și  $(I^{+/-})_e$ =concentrația ionului în mediul intra- și, respectiv, extracelular.

La echilibru, când cele două forțe sunt egale:

$$Z \times E \times F = R \times T \times \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \quad (3)$$

de unde:

$$E \times I^{+/-} = \frac{RT}{ZF} \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \quad (4)$$

Relația (4) este cunoscută și sub denumirea de *legea lui Nernst* și arată că repartitia la echilibru a unui ion pe cele două fețe ale membranei celulare determină un potențial de repaus. Deoarece la 37° și în cazul ionilor monovalenți:

$$\frac{RT}{ZF} = 61 \quad (5)$$

rezultă că valoarea acestui potențial depinde de diferența de concentrație ionică între cele două medii, astfel încât, trecând de la log<sub>e</sub> la log<sub>10</sub>:

$$E = 61 \log \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \quad (6)$$

Referindu-se la o singură specie ionică, ecuația Nernst furnizează valori pentru diferența de potențial realizată de un ion (potențialul de echilibru). Generalizând această ecuație, Goldman-Hodgkin și Katz au arătat că potențialul de repaus transmembranar poate fi considerat ca fiind suma potențialelor de echilibru pentru principalele specii ionice aflate în mediul extra- și respectiv intracelular (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>), în funcție de permeabilitatea membranei pentru fiecare tip de ion:

$$E_m = \frac{RT}{F} \log \frac{P_K(K^+)_e + P_{Na}(Na^+)_e + P_{Cl}(Cl^-)_i}{P_K(K^+)_i + P_{Na}(Na^+)_i + P_{Cl}(Cl^-)_e} \quad (7)$$

Ecuația Goldman-Hodgkin-Katz

în care E<sub>m</sub> este potențialul transmembranar, P<sub>K</sub>, P<sub>Na</sub> și P<sub>Cl</sub> reprezintă permeabilitățile membranei pentru ionii în cauză, iar restul simbolurilor au semnificațiile deja expuse.

Utilizând relațiile de mai sus și cunoscând concentrațiile ionice, s-au putut calcula potențialele de echilibru pentru fiecare specie ionică. Rezultatele sunt prezentate în tabelul XI.

Se poate observa că doar în cazul clorului și, mai ales, al potasiului potențialele de echilibru sunt apropiate de valorile măsurate cu microelectrozi ale potențialului transmembranar (E<sub>m</sub>). Potențialul de echilibru al sodiului este de sens contrar.

Din cele de mai sus (vezi ecuația Goldman), rezultă că participarea unui ion la geneza potențialului transmembranar (E<sub>m</sub>) depinde nu numai

TABELUL XI

Concentrațiile ionice și potențialele de echilibru membranar

Specia ionică	Concentrație (mM/l)		Potențialul de echilibru $E_i$ (mV)
	Intracelular	Extracelular	
Clor	4	120	-70
Potasiu	145	4	-90
Sodiu	12	145	+60 mV

de repartitia sa, ci și de permeabilitatea membranelor de care beneficiază. Cu cât permeabilitatea este mai redusă, cu atât participarea sa la geneza potențialului transmembranar scade, iar potențialul său de echilibru are valori mai reduse. De aici concluzia că, în condiții de repaus, permeabilitatea membranei față de  $\text{Na}^+$  este practic nulă, în timp ce permeabilitatea față de  $\text{K}^+$  și  $\text{Cl}^-$  atinge valori foarte mari.

Faptul că interiorul celulei conține anioni mari, nepermeanți, ce atrag și fixează  $\text{K}^+$ , a dus la concluzia că în geneza potențialului transmembranar de repaus repartitia  $\text{K}^+$  este fenomenul primar, în timp ce repartitia  $\text{Cl}^-$  este un fenomen secundar, determinat de polarizarea prealabilă a membranei. Astfel se explică de ce potențialele măsurate sunt mai apropiate de valorile de echilibru calculate pentru  $\text{K}^+$ .

Impermeabilitatea de repaus a membranelor excitabile la ionii de  $\text{Na}^+$  a primit numeroase explicații, ce pot fi rezumate după cum urmează:

— ionii de  $\text{Na}^+$  cu hidrofilie accentuată au un diametru mai mare decât cei de  $\text{K}^+$ , ceea ce le reduce mult posibilitatea de permeație prin „porii” membranei;

— numărul canalelor specifice pentru  $\text{Na}^+$  la nivelul membranei în repaus este mult mai mic decât cel al canalelor specifice pentru  $\text{K}^+$ ;

— zonele prin care  $\text{Na}^+$  poate traversa membrana sunt blocate în repaus de barierele de permeabilitate ce se deschid în momentul stimulării (vezi mai sus);

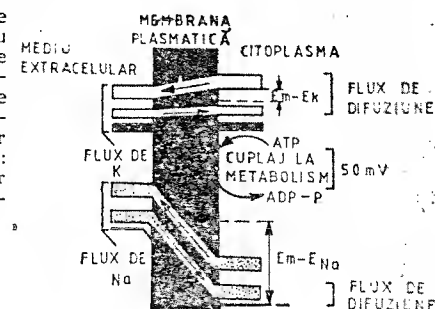
— fluxul transmembranar de  $\text{Na}^+$  există și în repaus (deși de 20—25 de ori mai redus decât cel pentru  $\text{K}^+$ ). Acest flux poate fi total contracarat de pompa de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , care asigură evacuarea permanentă a ionilor de  $\text{Na}^+$  pe măsură ce pătrund în interiorul celulei.

Asigurând anularea influxului de  $\text{Na}^+$  se poate considera că pompa de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  joacă un rol de factor electrogen, contribuind la menținerea potențialului de membrană la valorile de repaus.

**Concluzii.** Rezumând datele expuse cu privire la originea potențialului de repaus transmembranar, se poate afirma că acest potențial este generat de inegalitatea de concentrație ionică dintre mediul intracelular și cel extracelular, fiind un fenomen electro-chimic de membrană. Această inegalitate de concentrație este menținută prin:

- **factori pasivi** (permeabilitate selectivă, echilibrul Donnan);
- **factori activi** (transportul activ de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ).

Fig. 45. Schema sintetică a fluxurilor de difuziune și de transport activ de sodiu și potasiu, prin membrană, la starea de echilibru. Pe verticală: diferența de potențial electro-chimic creată de trecerile pasive și active transmembranare ale ionilor. Pe orizontală: direcțiile fluxurilor ionice. Punctat: mișcările active. În alb: fluxurile de difuziune. Lărgimea zonelor este proporțională cu intensitatea fluxurilor.



Acțiunea acestor factori este rezumată în figura alăturată, ce prezintă fluxurile transmembranare active și pasive, precum și consecința lor electro-chimică (fig. 45).

### 3.1.1.2. Parametrii excitabilității

**Pragul de excitație:** aplicarea unui stimul slab nu determină apariția potențialului de acțiune, ci doar a unui răspuns local ce se manifestă ca o depolarizare limitată la o porțiune a membranei. Pe măsură ce intensitatea stimulului crește, depolarizarea se accentuează. Abia în momentul în care stimulul determină depolarizarea cu valori de 10—15 mV apare potențialul de acțiune, ce se propagă neschimbat (nedecremental), cu viteză finită de-a lungul membranei nervoase. Orice creștere ulterioară a stimulului nu determină creșteri ale răspunsului (legea „tot sau nimic”). Intensitatea stimulării ce determină depolarizarea locală a membranei până la valori la care se declanșează potențialul de acțiune poartă numele de prag de excitație (fig. 46).

După intensitatea lor, stimulii se împart în subliminari, liminari (prag) și supraliminari.

**Relația intensitate-durată** (reobază, cronaxie): valoarea pragului de excitație variază în funcție de tipul și starea structurii nervoase. Determinarea sa este necesară în vederea stabilirii excitabilității și se poate realiza în condițiile stimulării electrice cu stimuli rectangulari, caracterizați prin amplitudine (măsurată în mV sau mAmp) și durată.

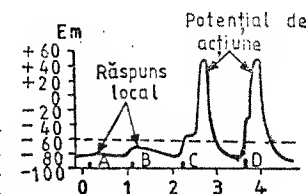


Fig. 46. Pragul de excitație și declanșarea potențialului de acțiune. Stimuli subliminari declanșează depolarizări locale progresiv crescând. Depășirea pragului determină lansarea potențialului de acțiune.

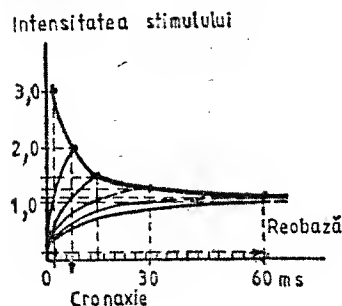


Fig. 47. Curba intensitate—durată a stimulului prag. Cu cât stimulul este mai intens, cu atât potențialul membranei atinge mai repede valoarea prag.

Cu cât intensitatea stimulului este mai mare, cu atât timpul necesar pentru atingerea pragului de excitație este mai scurt. Această relație este exprimată de hiperbola din figura alăturată (fig. 47).

Intrucât determinarea exactă a intensității prag este dificilă, având în vedere panta redusă a curbei la acest nivel, s-a propus definirea excitabilității prin durată necesară aplicării unui stimul de intensitate mare în vederea atingerii pragului de excitație. În acest mod se ating niveluri ale curbei în care panta este maximă și determinările devin precise.

Principiul metodei a fost dezvoltat de Lapicque (1903) și se bazează pe utilizarea următoarelor mărimi:

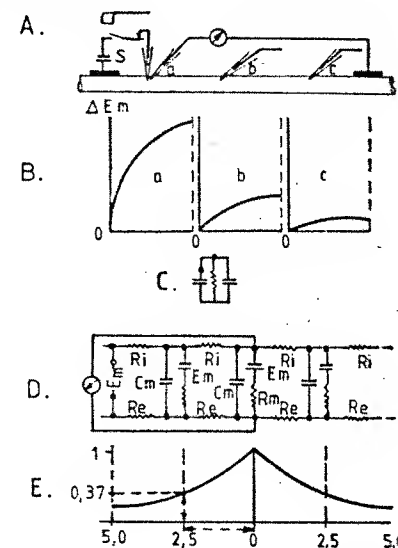
- **reobaza:** cea mai mică intensitate de curent ce produce excitație într-un timp nedefinit;
- **timp util principal:** cel mai scurt interval în care un curent de intensitatea reobazei atinge pragul de excitație;
- **cronaxia:** timpul util minim în care un curent rectangular de intensitate egală cu dublul reobazei determină excitație.

Detaliile tehnice și interpretative ale metodei vor fi dezvoltate în cadrul altor capitole. Metoda are o valoare deosebită, mai ales atunci când se urmărește determinarea excitabilității neuro-musculare pe baza apariției contracției musculare prag. Cum determinarea acestui prag este dificilă și adesea subiectivă, este lesne de înțeles de ce utilizarea cronaximetriei reprezintă o importantă posibilitate de apreciere a excitabilității sistemului.

**Acțiunea polară a curentului galvanic:** efectele aplicării curentului continuu la nivelul unei fibre nervoase depind de polaritatea electrodului în cauză. La nivelul catodului, printr-un mecanism similar, se vor acumula sarcini negative ce vor determina o creștere a diferenței de potențial (hiperpolarizare). Aceste modificări de polaritate ale curentului aplicat au o importantă electro-fiziologică deosebită.

Se știe că potențialul de acțiune apare ori de câte ori stimulul este capabil să depolarizeze membrana la valoarea pragului de excitație (de exemplu, de la  $-70$  mV, la  $-10$ ,  $-15$  mV). Depolarizarea determinată de catod apropie potențialul de membrană de valoarea prag. Intensitatea stimulării necesare pentru a atinge pragul va fi, prin urmare, re-

Fig. 48. Proprietățile electrice ale fibrei nervoase. A: Dispozitiv experimental pentru evidențierea proprietăților de cablu ale fibrei nervoase gigante. (S, dispozitiv de stimulare; a, b și c, microelectrozi de culegere a modificării de potențial;  $E_m$ , modificare de potențial). B: Înregistrarea variației de potențial în cele trei poziții ale microelectrozilor. C: Circuitul elementar ce reprezintă caracterul înregistrării. D: Circuitul echivalent ce reproduce proprietățile de cablu ale unei fibre nervoase gigante ( $R_i$ , rezistența membranei;  $R_e$ , rezistența externă;  $E_m$ , potențialul de membrană;  $R_m$ , rezistența membranei;  $C_m$ , capacitatea membranei); E, propagarea electrotonică decremențială a curentului.



dusă și excitabilitatea zonei în cauză va crește. Astfel se explică de ce în cazul stimulării electrice cu curent galvanic se consideră ca electrod stimulator, la închiderea circuitului, catodul. În cazul deschiderii circuitului, datorită inversării de flux, situația se inversează.

Modificările de excitabilitate ce au loc într-un nerv sau într-o fibră nervoasă traversată de un curent subliminar sunt descrise sub denumirea de **electrotonus**. La nivelul catodului, scăderea excitabilității se numește catelectrotonus, în timp ce hiperexcitabilitatea determinată de anod este cunoscută sub denumirea de anelectrotonus. Având în vedere că propagarea electrotonică a curentului subliminar se face decremențial, catelectrotonusul și anelectrotonusul scad pe măsură ce ne îndepărtăm de electrodul de stimulare (fig. 48).

Faptul că cele două fenomene nu au aspect în oglindă se explică prin proprietățile de redresor ale membranei neuronale. Rezistența acestei structuri este mult mai mică pentru curentul de „ieșire” ce apare la nivelul catodului, decât pentru curentul de „intrare” ce apare la nivelul anodului și în preajma sa.

Fenomenele de electrotonus și de conducere electrotonică reprezintă fenomene pasive ce rezultă din proprietățile fizice ale membranei. Cunoașterea lor este importantă în interpretarea unor situații fiziologice reale. Potențialele de acțiune sau depolarizările locale ce apar în cursul activității neuronale cunosc un anumit grad de propagare electrotonică la nivelul structurii în cauză sau al structurilor din vecinătate, determinând astfel stări de electrotonus cu modificările de excitabilitate corespunzătoare.

## 3.1.1.3. Răspunsul local

În cursul aplicării unor stimuli subliminari depolarizanți (catod), în afara modificării pasive a potențialului de membrană și suprapunându-se acesteia, apare și o depolarizare activă a membranei. Această depolarizare este de amplitudine redusă și se propagă pasiv pe distanțe foarte reduse, de unde și denumirea de *răspuns local*. Anticipând, apariția acestui răspuns se explică prin faptul că stimulul subliminar depolarizant realizează o permeabilizare parțială a membranei pentru ioni de sodiu. Pătrunderea acestor ioni determină răspunsul local, ce se menține un scurt interval și după încetarea acțiunii stimulului depolarizant. Răspunsul local poate fi considerat un caz particular al potențialului de acțiune. În ambele cazuri, mecanismul generator este permeabilizarea la sodiu a membranei, cu deosebire că, în cazul potențialului de acțiune, permeabilizarea este totală. În tabelul XII sunt comparate caracteristicile celor două moduri de răspuns.

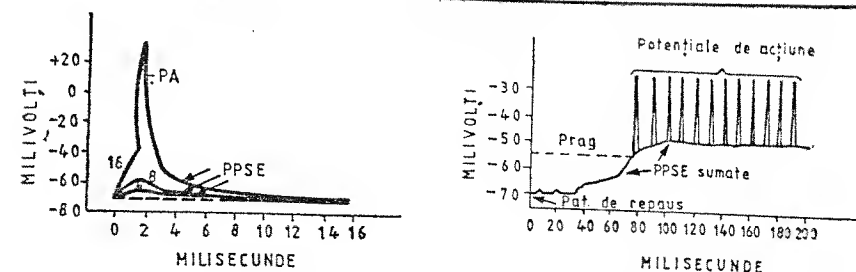
TABELUL XII

Caracteristicile răspunsului local comparativ cu cele ale potențialului de acțiune

	Răspuns local	Potențial de acțiune
Stimul	subliminar	supraliminar
Mecanism	permeabilizare parțială la $\text{Na}^+$	permeabilizare totală la $\text{Na}^+$ etc.
Propagare	locală, decremențială (electronică)	la distanță, nedecrementială (activă)
Amplitudine și durată	proporțională cu stimulul (răspuns gradat)	constantă la orice stimul supraliminar

Răspunsul local se caracterizează prin fenomenul de sumatie temporală și spațială (fig. 49).

Aplicarea unor stimuli subliminari cu frecvență mare (la intervale scurte) determină, prin suprapunerea depolarizărilor succesive, răspunsul exploziv reprezentat de potențialul de acțiune. Același efect se obține dacă se aplică simultan stimuli subliminari în puncte foarte apropiate ale membranei (sumatie spațială). În ambele cazuri, făcând abstracție de detalii ce vor fi reluate mai jos, fenomenul se explică astfel: orice stimul depolarizant determină un răspuns în măsura în care este capabil să deschidă un număr de canale de sodiu în membrana neuronală. Suprapunerea în timp sau spațiu a deschiderii acestor canale permite atingerea momentului în care, în porțiunea stimulată, permeabilizarea este totală și se declanșează potențialul de acțiune.



## 3.1.1.4. Potențialul de acțiune. Teoria ionică

Atingerea pragului de excitație determină declanșarea unui fenomen membranar exploziv, a cărui expresie electrică este potențialul de acțiune. Înregistrarea detaliată, așa cum va fi descrisă mai jos, se realizează cu microelectrozi (metodă unipolară) la nivelul structurii nervoase elementare izolate (neuron sau fibră nervoasă). O reprezentare tipică a potențialului de acțiune înregistrat într-o fibră nervoasă este prezentată în figura de mai jos (fig. 50).

Cercetările realizate de Hodgkin, Huxley și Katz pe axoni giganti au dus la cunoașterea mecanismelor ionice ce stau la baza secvenței de fenomene electrice (teoria ionică a potențialului de acțiune). Fenomenele s-ar desfășura în ordine astfel:

— *perioada de latență*: reprezintă intervalul de timp dintre momentul stimulării și începutul potențialului de acțiune. Are o durată

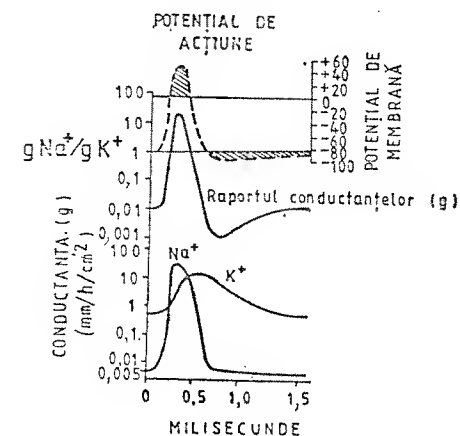


Fig. 50. Modificarea conductanțelor pentru  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  în cursul potențialului de acțiune.

reducă (0,1 ms pentru majoritatea structurilor) și, în cursul său, potențialul de membrană se deplasează progresiv de la valoarea de repaus la valoarea pragului de excitație. În această perioadă, permeabilitatea membranei la ioni de  $\text{Na}^+$  (conductanța la  $\text{Na}^+$  exprimată în  $\text{gNa}^+$ ) crește rapid de la valoarea de repaus, apropiată de 0, la valori maxime, de câteva sute de ori mai mari;

— *depolarizarea*: după perioada de latență, influxul de avalanșă a ionilor de  $\text{Na}^+$  determină o depolarizare totală a membranei, continuată cu o trecere în zona valorilor pozitive, denumită „overshoot”. Apare o deflexiune pozitivă, cu amplitudinea de cca 100—120 mV, ce atinge vârful în interval de aproximativ 1 ms;

— *repolarizarea rapidă*: acumularea masivă de  $\text{Na}^+$  în interior acționează ca o frână, reducând la nivelul vârfului unde pătrunderea acestui ion. Ulterior, datorită închiderii automate a canalelor de sodiu, conductanța membranei pentru acest ion revine la valoarea de repaus. Ioni de  $\text{Na}^+$  pătrunși rămân astfel fixați în interiorul celulei și potențialul se menține aproape de valoarea de vârf, până în momentul în care începe al doilea fenomen declanșat de excitație, și anume creșterea de 10—40 de ori a conductanței pentru  $\text{K}^+$ . Ioni de  $\text{K}^+$ , împinși de diferența de concentrație și încărcare, părăsesc celula. Acest fapt determină o revenire a potențialului spre zona valorilor negative (repolarizare). În structurile nervoase, conductanța la  $\text{K}^+$  începe să crească la cca 1 ms după începutul potențialului de acțiune. Datorită acestui fapt, repolarizarea începe abrupt, chiar de la vârf (spike-potențial). În alte structuri (fibra miocardică), creșterea conductanței la  $\text{K}^+$  începe cu o derecare întârziere, fapt ce determină apariția unui platou de durată variabilă (vezi capitolul respectiv). Trebuie subliniat faptul că repolarizarea are loc prin ieșirea potasiului în condițiile în care raportul de concentrație ionică ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) este inversat față de situația de repaus;

— *postpotențialul negativ*: reprezintă partea finală a repolarizării și se manifestă ca o întârziere a repolarizării ce devine mai lentă față de perioada inițială, rapidă. Acest postpotențial se datorează excesului de sodiu intracelular. Acest exces, menținut prin permeabilitatea scăzută față de ion, nu poate fi compensat rapid prin ieșirea  $\text{K}^+$ , a cărui conductanță a atins deja valoarea maximă, începând să revină spre normal. Acest postpotențial durează în general câteva milisecunde și reprezintă cam 5% din valoarea spike-potențialului. La sfârșitul acestei perioade, compensarea excesului de sodiu se realizează prin două mecanisme. Primul este reprezentat de fenomenul de difuziune ionică dinspre zona imediat adiacentă membranei spre restul citoplasmei. În acest mod se poate asigura revenirea la potențialul de repaus, chiar în absența unei evacuări a sodiului spre exterior. Având în vedere capacitatea totuși limitată de încărcare cu sodiu a citoplasmei, pomparea activă a sodiului spre exterior este al doilea mecanism, mai lent, de „reîncărcare” a membranei excitabile;

— *postpotențialul pozitiv*: revenirea la valori de repaus a potențialului transmembranar la sfârșitul postpotențialului negativ este un fenomen tranzitoriu. Activitatea pompei ionice de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , în condițiile unui

exces de sodiu intracelular și ale unei pierderi a potasiului, face ca evacuarea sodiului să determine un deficit intracelular tranzitoriu de sarcini pozitive. Acest deficit determină hiperpolarizarea membranei pe o durată de 80—100 ms. Acest postpotențial pozitiv are valori în general foarte reduse (maximum 1—2% din valoarea spike-potențialului). Faptul că este legat de activitatea de transport activ este subliniat de coincidența sa cu creșterea consumului energetic al nervului și cu degajarea de căldură.

### 3.1.1.5. Modificările excitabilității în cursul potențialului de acțiune

Un stimul atinge valoarea prag atunci când determină permeabilizarea totală la sodiu a membranei excitabile. În cursul perioadei de latență, când numărul canalelor de sodiu deschise crește treptat, membrana devine mai excitabilă decât în repaus. Durata scurtă a latenței face ca acest fenomen să aibă o valoare funcțională redusă. Mult mai importantă este perioada refractară absolută, care coincide cu perioada ascendentă și vârful potențialului de acțiune. Canalele de sodiu fiind deschise în totalitate, structura este incapabilă să răspundă la un alt stimul supraadăugat. În perioada repolarizării rapide, când permeabilitatea la sodiu scade la normal, reapare posibilitatea stimulării membranei prin deschiderea unor canale de sodiu. Această restabilire a excitabilității are loc însă în condițiile unei ieșiri rapide a  $\text{K}^+$ , ce compensează în parte efectul depolarizant al intrării  $\text{Na}^+$ . Datorită acestui fapt, atingerea pragului de excitație se face mai greu și la intensități de stimulare mai mari. Perioada se numește *refractară relativă* (fig. 51).

În perioada postpotențialului negativ, datorită închiderii canalelor de sodiu și persistenței unei depolarizări a membranei, se realizează o stare de hiperexcitabilitate. Stimulul va atinge depolarizarea prag la intensități mai reduse. În cursul postpotențialului pozitiv, hiperpolarizarea membranei determină, din aceleași considerente, o stare de hipoexcitabilitate.

Potențialul de acțiune este un mijloc de informare privind durata și amplitudinea stimulării. Stimulii subliminari determină apariția răspunsurilor locale, care, nefiind propagate, pot juca un rol informațional doar în măsura în care realizează modificări ale excitabilității și conductibilității nervoase. Depășirea pragului de excitație determină apariția potențialului de acțiune, de durată și amplitudine invariabile, indiferent de natura, durata sau importanța stimulării. Potențialul de acțiune oferă informații doar privind apariția unui excitant supraliminar. Dacă problema naturii stimulului este rezolvată prin existența receptorilor și căilor specifice senzitivo-senzoriale, semnalarea celorlalte caractere se realizează prin codificarea lor în frecvență (fig. 52).

Depolarizarea membranei neuronale generată de un stimul determină apariția unui potențial de acțiune, care prin însăși mecanismele sale este urmat de repolarizare. Dacă stimulul se prelungește pe o durată mai mare, atunci repolarizarea membranei este tranzitorie, fiind urmată de un nou potențial de acțiune.



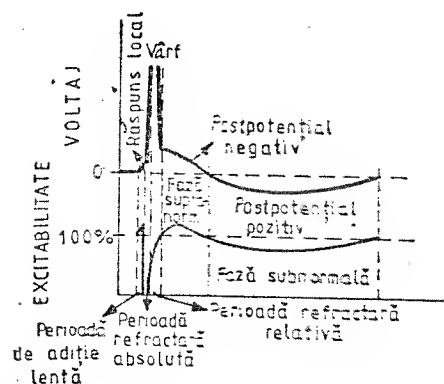


Fig. 51. Modificările excitabilității în cursul potențialului de acțiune.

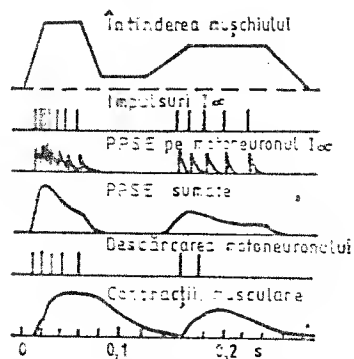


Fig. 52. Codificarea în frecvență. De sus în jos: întinderea unui mușchi determină în fibrele senzitive corespunzătoare (Ia) semnale cu frecvență proporțională. Acestea determină la nivelul alfa-motoneuronului segmentar PPSE de frecvență și amplitudine corespunzătoare, care prin sumare determină depolarizări proporționale ca amplitudine și durată. Apar, în consecință, descărcări (potențiale de acțiune) al căror număr și frecvență sunt proporționale cu stimulul inițial (întinderea mușchiului). În funcție de numărul de unități motorii stimulate și frecvența de stimulare se realizează răspunsuri motorii de amplitudine și durată adecvate.

Procesul se repetă cu o frecvență mai mare sau mai mică în funcție de intensitatea stimulării și pe toată durata sa. Prin urmare, celula nervoasă reacționează la stimulare trimițând în rețeaua neuronală trenuri (succesiuni) de potențiale de acțiune, al căror număr și frecvență transportă codificat informații asupra caracterelor stimulului. Pentru înțelegerea acestui fapt, Adrian a primit în 1932 premiul Nobel. Fenomenele de acomodare, electrotonus, precum și intervenția receptorilor și a sinapselor contribuie, prin modularea frecvenței, la îmbogățirea conținutului mesajului nervos.

### 3.1.1.6. Acomodarea și panta limită

În măsurarea excitabilității se utilizează întotdeauna stimuli rectangulari, a căror instalare este bruscă. Între bruschețea stimulului și excitabilitate există o relație directă. La stimulări în care atingerea valorii maxime se face treptat, apare o scădere a excitabilității, denumită *acomodare*. Cu cât panta de instalare a curentului scade, cu atât crește pragul de excitație. Există o *pantă limită*, sub care pragul crește atât de mult,

încât practic nu se poate obține un răspuns. Acest fenomen se explică prin prisma teoriei ionice a potențialului de acțiune. Pe măsură ce se instalează, se deschide un număr subliminar de canale de sodiu. Această deschidere durează însă un timp limitat și constant (timp de inactivare a canalului). Atunci când se atinge o valoare de stimulare egală cu aceea prag din cazul unei stimulări bruște, o parte din canalele de sodiu (cele deschise la început) sunt deja reînchise, astfel încât deschiderea totală se obține la un prag crescut. La acest fenomen contribuie și faptul că deschiderea canalului de sodiu este urmată la un interval invariabil de creșterea conductanței la potasiu. Alături de reînchiderea canalelor de  $\text{Na}^+$ , efluxul de  $\text{K}^+$  contribuie și el la creșterea pragului de excitație (acomodare).

### 3.1.1.7. Descărcarea repetitivă. Automatismul

Scăderea potențialului de membrană la valoarea prag determină declanșarea potențialului de acțiune. Acest fenomen a putut fi observat, de exemplu, în condițiile scăderii calciului extracelular (tetanie). S-a arătat că ionii de calciu împiedică, prin competiție, pătrunderea ionilor de sodiu și depolarizarea membranei. În lipsa calciului, pătrunderea ionilor de sodiu determină o depolarizare progresivă, care în momentul atingerii pragului duce la apariția potențialului de acțiune. Declanșarea acestui potențial de acțiune este urmată, așa cum s-a văzut, de restabilirea valorilor de repaus ale potențialului transmembranar. La sfârșitul repolarizării, pătrunderea ionilor se reia și apare un nou potențial de acțiune ș.a.m.d. Astfel se explică hiperexcitabilitatea neuro-musculară observată în tetania hipoparatiroidiană sau de altă natură. Fenomenul de descărcare repetitivă se observă și în mod normal, în cazul altor structuri excitabile zise automate (țesut autonom cardiac, *pacemaker*-ii din musculatura netedă viscerală, unii centri nervoși). În acest caz este vorba, de obicei, de o creștere prelungită sau permanentă a permeabilității membranare la sodiu. Cauzele acestei creșteri nu sunt cunoscute. Se presupune că ar fi vorba de o conformație particulară a membranei elementului respectiv. Cu cât permeabilitatea este mai mare, cu atât pătrunderea  $\text{Na}^+$  este mai rapidă și frecvența impulsurilor automate mai mare. Adeseori este necesar, în vederea asigurării unei repolarizări complete, ca și creșterea permeabilității la  $\text{K}^+$  generată de potențialul de acțiune să fie mai mare decât cea normală. Astfel apare, prin ieșirea  $\text{K}^+$ , o stare de hiperpolarizare la nivelul membranei, ce asigură ritmul de descărcare. În absența acestei modificări, depolarizarea s-ar putea prelungi, neluând aspectul ritmic descris. Într-un astfel de sistem, în care pragul de excitație este practic foarte scăzut, un stimul extern unic poate genera un răspuns repetativ de frecvență și durată variabile.

### 3.1.1.8. Factorii ce scad excitabilitatea

În afara fenomenului de acomodare, excitabilitatea este scăzută și de anumite condiții particulare, cum ar fi:

— creșterea  $\text{Ca}^{2+}$  din mediu (scade permeabilitatea la  $\text{Na}^+$ );

- scăderea  $K^+$  din mediu (hiperpolarizare); se întâlnește în așa-zisa paralizie familială periodică;
- utilizarea anestezicelor locale, care reduc permeabilitatea membranei la sodiu (cocaină, tetracaină, procaină).

### 3.2. CONDUCTIBILITATEA

Proprietatea structurii nervoase de a conduce la distanță potențialul de acțiune generat de un stimul supraliminar se numește conductibilitate. Și această proprietate este, de fapt, un fenomen de membrană.

#### 3.2.1. CONDUCEREA ÎN FIBRELE NERVOASE AMIELINICE

Faptul că fibrele nervoase conduc potențialul de acțiune a determinat compararea lor cu un cablu electric. De fapt, caracteristicile lor electrice, departe de a fi ideale (miezu conductor cu rezistență mare și înveliș izolator cu rezistență insuficientă), le fac de  $10^{12}$  ori mai puțin eficiente decât orice cablu electric utilizabil. Posibilitatea de a conduce unde de depolarizare este conferită fibrelor nervoase de faptul că reprezintă un cablu electric, în a cărui structură sunt inserați, practic continuu, amplificatori biologici care susțin nedecremental amplitudinea potențialului condus. Acești amplificatori sunt reprezentați de jocul de permeabilități ionice ce stă la baza apariției potențialului de acțiune.

Mecanismul conducerii influxului nervos se realizează prin așa-zii curenți locali, descriși pentru prima oară de Hermann (1879). În momentul producerii potențialului de acțiune, pe o anumită lungime a membranei („lungime de undă” a influxului nervos: 16—60 mm), are loc o inversare a potențialului de membrană. Pe fața internă a membranei, în zona respectivă apare, de exemplu, un potențial de +40 mV, în timp ce la numai câteva zecimi de milimetru potențialul este la valoarea de repaus — 80 mV. Sub acțiunea acestei diferențe de potențial, cationii transportori de sarcină migrează spre zona polarizată (în repaus) și, acumulându-se la acest nivel, determină depolarizarea. Circuitul este completat prin membrană și mediul extracelular, unde sarcinile se vor deplasa dinspre regiunea aflată în repaus spre zona inițial depolarizată (fig. 53).

În momentul în care depolarizarea realizată prin acest circuit local atinge pragul, se declanșează mecanismele ionice care generează un nou

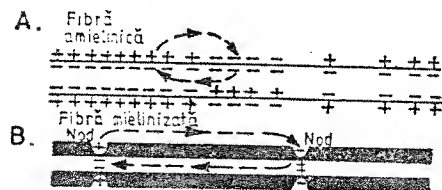


Fig. 53. Conducerea nervoasă. A: Curenți Hermann. B: Conducere saltatorie.

potențial de acțiune în zona imediat învecinată. În același timp, prin mecanismele repolarizării, în zona inițială se restabilește potențialul de repaus. În acest mod, potențialul de acțiune se propagă autoregenerativ și nedecremental din aproape în aproape.

Faptul că potențialul de acțiune propagat electrotonic pe distanțe scurte reprezintă un stimul supraliminar ridică problema modului în care este împiedicată transmiterea excitației și la alte fibre amielinice aflate adesea într-o intimă vecinătate (conducere izolată). Acest fapt se poate înțelege dacă se ține seama de faptul că, în zona de propagare, curentul este de tip catodic (depolarizant) pentru fibra nervoasă în cauză și anodic (hiperpolarizant) pentru fibrele nervoase învecinate.

Propagarea la aceste fibre devine posibilă doar în cazul lezării membranei (unele forme de nevralgie-cauzalgie).

Din mecanismul descris rezultă că, în fibra nervoasă, conducerea se realizează în ambele direcții (conducere indiferentă). Viteza de conducere depinde de distanța la care se poate propaga electrotonic potențialul de acțiune. Această distanță (constantă de spațiu) este proporțională cu „lungimea de undă” a influxului nervos și este în general foarte redusă. Din acest motiv, și viteza influxului nervos în fibrele amielinice este scăzută (de exemplu, 5 m/s în axoni cu diametru de 30  $\mu$ m). Această viteză crește proporțional doar cu pătratul diametrului axonal. Unda de depolarizare este urmată în timpul conducerii de repolarizare. Frecvența conducerii nervoase depinde de rapiditatea cu care se produce repolarizarea membranei. Capacitatea de conducere revine imediat după încetarea perioadei refractare absolute (0,5 m/s) și nu necesită de fapt evacuarea instantanee și totală în mediul extracelular a ionilor de  $Na^+$  pătrunși în cursul depolarizării (vezi mai sus). Din acest motiv, fibrele nervoase pot conduce stimuli cu o frecvență de sute și chiar 1—2 mii Hz.

#### 3.2.2. CONDUCEREA ÎN FIBRELE NERVOASE MIELINIZATE

Vitezele mari de conducere nervoasă sunt realizate la nivelul fibrelor nervoase mielinizate. Potențialul de acțiune se propagă saltatoriu, de la o strânguție Ranvier la următoarele (vezi fig. 53). Acest mod de propagare este determinat de existența unor diferențe importante între zona nodurilor și cea a internodurilor (tabelul XIII).

TABELUL XIII

Caracteristicile nodurilor și internodurilor în fibra nervoasă mielinizată

	Noduri	Internoduri
Mielina	absentă	prezentă
Prezența canalelor de $Na^+$	în număr mai mare ( $\times 500$ ) decât în fibra amielinică	absente
Rezistența (relativă)	1	10
Capacitatea (relativă)	1000	1



Excitabilitatea crescută a nodurilor determină apariția cu ușurință a potențialelor de acțiune care se propagă electrotonic până la nodul următor. Faptul că internodul este impermeabil la sodiu, precum și capacitatea sa redusă limitează pierderile de amplitudine ale potențialului în cursul propagării electrotonice. În acest mod, depolarizarea ce „sare” la nodul următor rămâne suficientă (cel puțin 50%) pentru a declanșa amplificatorul nodal care generează un nou potențial de acțiune. Pierderea tecii de mielină sub acțiunea toxinei difterice sau în cazul sclerozei multiple duce la scăderea vitezei de propagare sau chiar pierderea capacității de conducere.

### 3.2.3. VITEZA DE CONDUCERE A INFLUXULUI NERVOS

Viteza de conducere a influxului nervos variază de la o fibră la alta în funcție de caracteristicile sale morfo-funcționale. Rezumând cele expuse mai sus, rezultă că dintre aceste caracteristici mai importante sunt următoarele:

— prezența tecii de mielină, care mărește cu mult viteza de conducere;

— diametrul fibrei; între diametrul fibrei și viteza de conducere există un raport constant pentru același tip de fibră și aceeași specie (6—7 pentru mamifere);

— lungimea internodului este direct proporțională cu viteza de conducere întrucât această lungime este condiționată de diametrul fibrei, și în această relație se găsește raportul diametru/viteză, deja discutat.

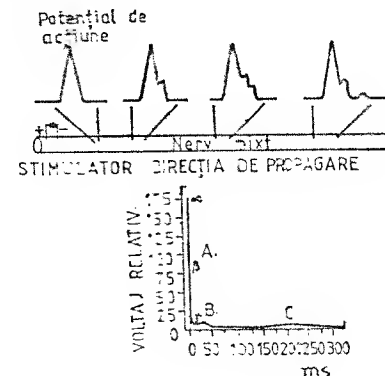
Legarea vitezei de conducere de caracteristicile structurale a permis clasificarea fibrelor nervoase, prezentată în tabelul XIV.

Clasificarea funcțională a fibrelor nervoase  
(după Erlanger și Gasser)

TABELUL XIV

Tipuri de fibră	Diametru (μm)	Viteză de conducere	Funcție
A alfa	10—20	60—120	Fibre motorii și aferente ale fusului muscular (propriocepție)
beta	7—15	40—90	Fibre de la receptori tactili cutanați (atingere, presiune)
gamma	4—8	30—45	Fibre eferente, intrafusale musculare
delta	2,5—5	15—25	Fibre de la receptori termici și nociceptivi
B	1—3	3—15	Fibre preganglionare
s	0,3—1,5	0,7—2,2	Fibre eferente postganglionare simpatice
C d	0,3—15	0,6—2,7	Fibre eferente din rădăcina dorsală

Fig. 54. Potențialul de acțiune compus înregistrat pe un trunchi nervos, la diferite distanțe de zona de stimulare. În partea de jos: electronervograma unui trunchi nervos complex în desfășurare normală. În partea de sus: înregistrări desfășurate.



S-au descris și alte deosebiri între diferitele tipuri de fibre. Astfel, fibrele tip A și tip B sunt mielinizate, spre deosebire de tipul C. Fibrele B, ce nu pot fi bine diferențiate de fibrele A delta, nu au postpotențial negativ și, în schimb, au un postpotențial pozitiv amplu care, prin hiperpolarizare, le reduce excitabilitatea. Diferențe similare există între fibrele s și d.

### 3.2.4. POTENȚIALUL DE ACȚIUNE COMPUS. ELECTRONERVOGRAMA

Stimularea supraliminară simultană a tuturor fibrelor dintr-un trunchi nervos permite înregistrarea cu electrozi extracelulari a unui potențial de acțiune global, cu aspect complex, denumit *potențial de acțiune compus*. Pe măsură ce distanța dintre locul stimulării și locul înregistrării crește, se pot observa tot mai distinct o serie de componente, fiecare reprezentând transmiterea potențialului de acțiune prin grupuri de fibre cu viteze de conducere diferite (fig. 54).

La distanțe mari, utilizând diferențele de prag de excitație dintre diferitele tipuri de fibre, se pot separa complet și eticheta componentele acestui potențial. Se poate stabili astfel existența și funcționalitatea diferitelor tipuri de fibre în trunchiul nervos investigat.

### 3.2.5. FENOMENE METABOLICE CE ÎNSOTESC CONDUCEREA ÎN FIBRA NERVOASĂ

Metabolismul de repaus al fibrei nervoase mielinizate este predominant aerob și furnizează cele 1,2 cal/g/h necesare întreținerii. La intrarea fibrei în activitate, consumul energetic crește cu 50%. În nervii amielinici, consumul este de trei ori mai mare. Substanța neuronală din creier consumă de 3—10 ori mai mult oxigen. În hipoxia prelungită, conducerea încetează datorită acumulării de acid lactic. Fibrele de tip B și A sunt cele mai sensibile.

Energia, obținută pe căile metabolice obișnuite din ATP și creatin fosfat resintetizate prin glicoliză, se utilizează în bună parte pentru menținerea gradientelor de concentrație ionică normale. Aceasta se realizează prin pompa metabolică de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . Căldura de activitate se degajă în două faze: căldura inițială (1% din căldura de repaus) și căldura de restituție (30% din căldura de repaus) ce apare tardiv, mai ales după încetarea stimulării.

### 3.2.6. OBOSEALA NERVOASA. INHIBIȚIA VEDENSKI

Stimularea de joasă frecvență nu determină modificări ale conducerii, chiar atunci când se prelungește pe durate de ore. Frecvențele mari (peste 1000 Hz) și prelungite determină creșteri ale perioadei refractare și scăderea numărului de impulsuri generate și conduse. Frecvența maximă de generare a potențialelor de acțiune într-un nerv a fost denumită labilitate funcțională a nervului în cauză (Vedenski). Depășirea acestei frecvențe de stimulare duce la apariția unor blocaje ale conducerii nervoase (1/2, 1/3, 1/4 etc.), iar, la anumite valori foarte mari, poate apărea un blocaj complet pe toată perioada stimulării (fenomenul Vedenski de inhibiție prin excitație supraliminară).

## 3.3. TRANSMITEREA SINAPTICĂ

Sinapsa este regiunea de contact neuro-neuronală sau neuro-efectoare (mușchi, glandă), la nivelul căreia există diferențieri morfo-funcționale ce determină excitația sau inhibiția elementului postsinaptic atunci când neuronul presinaptic intră în activitate. Transmiterea se realizează cel mai frecvent prin mediatori chimici (sinapse chimice) și mai rar electric (sinapse electrice).

### 3.3.1. CARACTERELE MORFOLOGICE ALE SINAPSELOR CU TRANSMITERE CHIMICĂ

Orice sinapsă este alcătuită dintr-o regiune presinaptică și una postsinaptică, separate printr-un spațiu sinaptic (fig. 55). Prima descriere electrono-optică se datorează lui Palade și Palay (1954).

Regiunea presinaptică este reprezentată de terminația butonată a axonului ce stabilește contactul sinaptic. Butonul terminal conține citoplasmă, un număr variabil de mitocondrii (4—9), vezicule sinaptice și este limitat de o membrană (fig. 55).

Veziculele sinaptice reprezintă elementul caracteristic al regiunii presinaptice. Importanță modalitate de stocare a substanțelor mediatoare, ele derivă din reticulul endoplasmatic. Forma, densitatea și dimensiunile acestor vezicule variază în funcție de mediatorul conținut.

Spațiul sinaptic este spațiul de 200 Å cuprins între cele două membrane, pre- și postsinaptică. La nivelul său, s-au pus în evidență fila-

Fig. 55. Reprezentare schematică a unei sinapse neuroefectoare (sus) și a unei sinapse neuro-neuronale (jos).

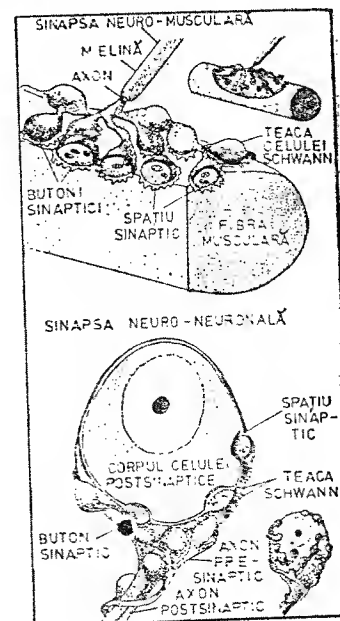
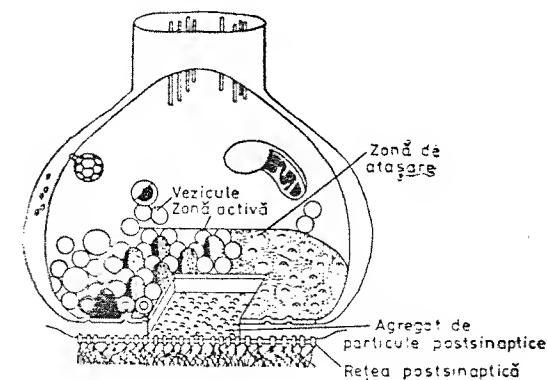


Fig. 56. Reprezentare schematică tridimensională a butonului terminal.



mente cu orientare transversală, ce asigură adezivitatea regiunii sinaptice și ar putea reprezenta un sistem de ghidaje pentru moleculele de mediator care îl traversează (fig. 57).

Regiunea postsinaptică reprezintă o porțiune diferențiată a membranei și citoplasmei periferice a elementului postsinaptic (neuron, mușchi,

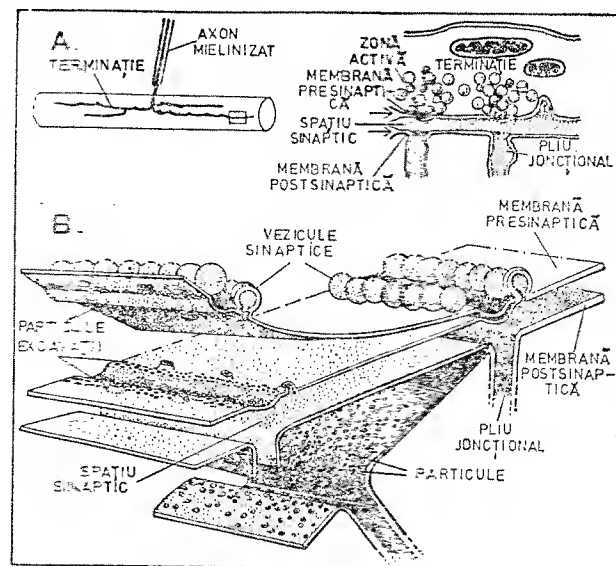


Fig. 57. A: Representare schematică tridimensională a elementelor unei joncțiuni neuro-musculare. B: Membranele pre- și postsinaptice sunt scindate într-un plan transversal, așa cum se realizează prin tehnica EM de congelare-fractură pentru a evidenția unele structuri intramembranare.

glandă). Membrana postsinaptică este, în general, mai densă electronoptic și conține structurile receptoare caracteristice mediatorului folosit (fig. 58)

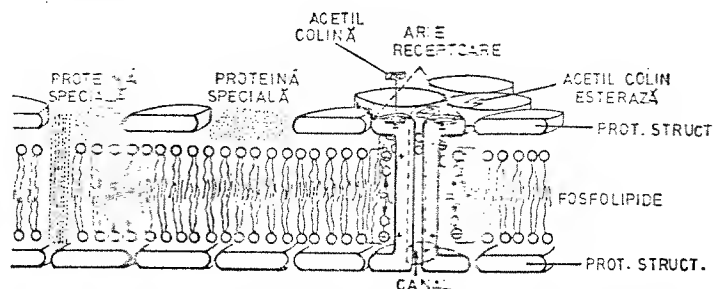


Fig. 58. Representare schematică tridimensională a membranei postsinaptice din joncțiunea neuro-musculară. Se observă complexul receptor colinergic format din subunități receptoare, un canal ionic și enzima de inactivare (colinesteraza).

### 3.3.2. CARACTERELE FUNCȚIONALE ALE SINAPSELOR CU TRANSMITERE CHIMICĂ

Sinapsele cu transmitere chimică au câteva caracteristici funcționale care, alături de aspectele morfologice deja enunțate, reprezintă un criteriu important de identificare. Aceste caracteristici sunt următoarele:

- *unidirecționalitatea*: la nivelul sinapselor, mediatorul poate fi eliberat exclusiv din regiunea presinaptică ce îl conține și determină efectele sale doar la nivel postsinaptic, unde există receptorii specifici. Acest fapt determină sensul de circulație în întreaga rețea neuronală și neuro-efectoare;

- *întârzierea sinaptică*: etapele transmiterii chimice presupun o latență semnificativă. Datorită acestui fapt, între momentul depolarizării butonului terminal și momentul apariției activității postsinaptice se interpune un interval de 0,5—1,0 ms (în medie), ce reduce considerabil viteza de conducere în rețelele multineuronale;

- *potențarea posttetanică*: creșterea frecvenței de stimulare a terminației nervoase presinaptice determină o creștere a cantității de mediator eliberate în spațiul sinaptic la fiecare stimul;

- *fatigabilitatea*: stimularea prelungită și cu frecvență mare determină epuizarea rezervelor de mediator din butonul terminal și blocarea transmiterii sinaptice. În acest mod, sinapsele acționează ca un filtru ce nu lasă frecvențele mari de stimulare să progreseze în rețeaua neuronală. Dacă la această fatigabilitate se adaugă susceptibilitatea deosebită a sinapsei la acțiunile factorilor fizici, chimici, toxici și farmacologici, este lesne de înțeles că ce formațiunea sinaptică este adesea considerată ca cea mai semnificativă verigă elementară pentru funcția nervoasă centrală și periferică;

- *inexcitabilitatea electrică a membranei postsinaptice* reprezintă ultimul criteriu funcțional important în recunoașterea sinapselor. Mecanismele ionice ale potențialului de acțiune nu pot fi declanșate, ca în restul membranelor excitabile, prin stimulare electrică. Ele sunt condiționate de apariția în zonă a mediatorului chimic ce interacționează cu structurile moleculare specifice denumite receptori.

### 3.3.3. TIPURI DE SINAPSE CU TRANSMITERE CHIMICĂ

*Sinapsele axo-dendritice* reprezintă cel mai răspândit tip de sinapsă din regnul animal. S-au descris variate modalități de conexiuni de acest tip, din care vom cita: sinapsele de contact lateral, prin interdigitație, prin fibre „cățărătoare”, în unghi drept etc. (fig. 59).

*Sinapsele axo-somatice* pot fi sinapse în „coș” sau „calice”, ori sinapse prin buton terminal.

*Sinapsele axo-axonice* au fost descrise recent în sistemul nervos al vertebratelor (substanța reticulată, măduvă, talamus etc.).

*Joncțiunea neuro-musculară*: caracteristică musculaturii striate, reprezintă cel mai cunoscut model de sinapsă cu transmitere chimică (fig. 60).

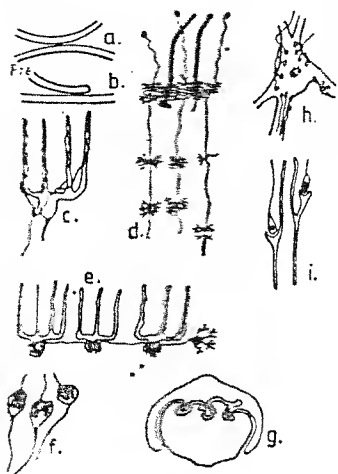


Fig. 59. Tipuri de sinapse: (a) axo-axonică „în trecere”; (b) axo-axonică „terminală”; (c) axo-dendritică cerebeloasă prin fibre „cărătoare”; (d) axo-dendritică prin interdigitație; (e, f) axo-somatică „în coșuleț”; (g, i) axo-somatică „în calice”.

*Sinapsele neuro-musculare din musculatura netedă:* spre deosebire de sinapsele din musculatura scheletică striată, aceste sinapse vegetative se realizează prin contact lateral. Axonul vegetativ prezintă din loc în loc, pe parcursul său, dilatații ce conțin vezicule sinaptice. La nivelul acestor dilatații se stabilesc contactele sinaptice cu fibrele musculare netede.

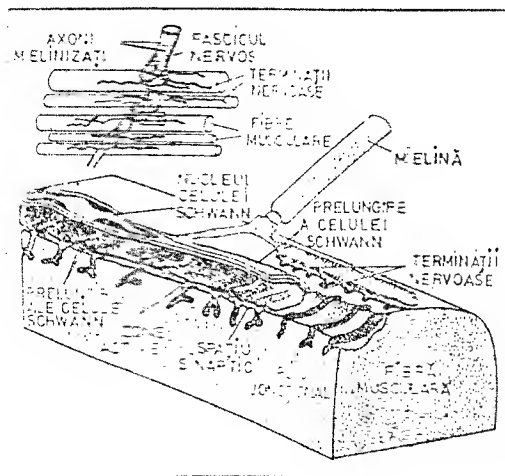


Fig. 60. Reprezentare schematică tridimensională a joncțiunii neuro-musculare.

### 3.3.4. ETAPELE FUNDAMENTALE ALE TRANSMITERII SINAPTICE

Mecanismul transmiterii chimice a fost examinat și descris în detaliu la nivelul joncțiunii neuro-musculare, una dintre cele mai abordabile și elementare sinapse. Etapele transmiterii, așa cum au fost observate la nivelul acestei structuri, sunt în linii mari extrapolate și pentru restul sinapselor centrale și periferice. Diferențele inerente sesizate până în prezent nu par totuși a fi de ordin fundamental. Rezumând aceste date, se poate afirma că transmiterea sinaptică este constituită dintr-o secvență de evenimente a căror desfășurare ar fi următoarea:

a) *sinteza mediatorului*: procesul biochimic de sinteză a substanței mediatore, cu toate particularitățile specifice, are loc atât la nivelul somai neuronale, cât și la nivelul terminației nervoase. Ambele zone de sinteză sunt prevăzute cu echipamentul enzimatic necesar. Mediatorul chimic produs la distanță, în corpul neuronal, este transportat până la nivelul terminației prin fluxul axonal descendent deja menționat anterior;

b) *stocarea mediatorului* este procesul prin care se creează rezervele presinaptice de substanță necesare pentru momentul în care trenul de stimuli presinaptici va determina eliberarea de mediator într-un ritm mult mai mare decât cel de sinteză. Sediul stocării este astăzi mult controversat. Până nu de mult, se considera că veziculele sinaptice ar reprezenta sediul unic al stocurilor presinaptice de mediator. Excesul de mediator ce nu a putut fi stocat în vezicule se consideră că ar fi hidrolizat de enzimele specifice din citoplasmă (acetilcolinesteraza — AChE — pentru acetilcolină; catecol-O-metiltransferaza — COMT — și monoaminoxidaza — MAO — pentru catecolamine). Cercetări recente pe sinapsa gigantă din organul electric al unor pești au dus la găsirea unor structuri citoplasmice de mediator protejate de acțiunea enzimelor amintite. Se știe că depozitele de mediator sunt compartimentate. Se descrie astfel un compartiment stabil (de „depozit”), ce cuprinde mediatorul de rezervă ce se eliberează mai târziu în cursul stimulării. Al doilea compartiment ar fi reprezentat de compartimentul labil, conținând mediatorul imediat disponibil în momentul stimulării (fig. 61);

c) *eliberarea mediatorului* este procesul prin care substanța chimică mediatore ajunge în spațiul sinaptic. Acest proces este asimilat adesea cu un fenomen de neurosecreție explozivă declanșat de apariția potențialului de acțiune la nivelul membranei. Depolarizarea membranei butonului terminal determină, în afara pătrunderii  $\text{Na}^+$ , și un influx masiv de  $\text{Ca}^{2+}$ . Ioni de calciu din mediul extracelular pătrund în oarecare măsură prin canalele de  $\text{Na}^+$  voltaj-dependente, deschise de potențialul de acțiune. Majoritatea calciului pătrunde însă prin canale specifice de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaj-dependente, care se deschid cu o oarecare latență. Acest influx de  $\text{Ca}^{2+}$  ar reprezenta mecanismul de cuplare a potențialului de acțiune cu secreția mediatorului (Douglas și Poisner, 1962). Ioni de calciu liberi din citoplasmă ar determina labilizarea mediatorului din depozitele imediat disponibile. Fixându-se pe ATP din membrana veziculară,

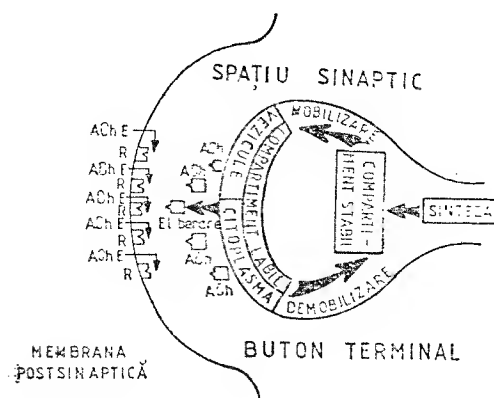


Fig. 61. Reprezentare schematică a etapelor transmiterii sinaptice. R. receptori. AChE, acetilcolinesteraza.

ionul ar determina modificări de conformație echivalând cu adeziunea veziculei de zona de eliberare, spargerea membranei și contracție, urmate de expulzia conținutului în spațiul sinaptic. După golirea conținutului vezicular prin exocitoză, membrana acesteia ar fi încorporată în structura membranei presinaptice, din care ulterior s-ar forma noi vezicule care se încarcă cu mediator (fig. 62).

Conform teoriei cuantale (Katz, Miledi, 1954), eliberarea mediatorului s-ar realiza în pachete moleculare egale între ele, numite cuante. În repaus, cuantele se eliberează una câte una, cu frecvență scăzută. În momentul apariției potențialului de acțiune în teritoriul presinaptic, frecvența de descărcare a cuantelor de mediator crește atât de mult, încât, prin sumare, ele determină apariția potențialelor postsinaptice ce se pot propaga. O singură descărcare va conține în condiții normale peste 150 de cuante eliberate simultan;

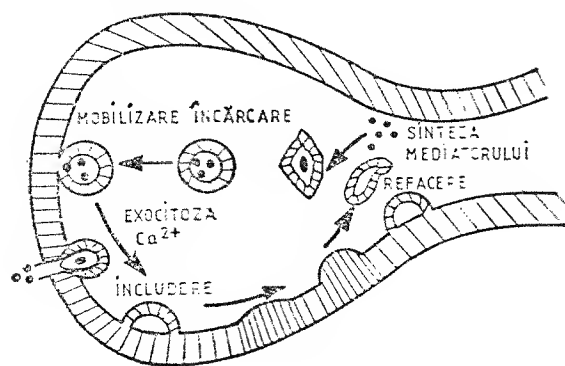
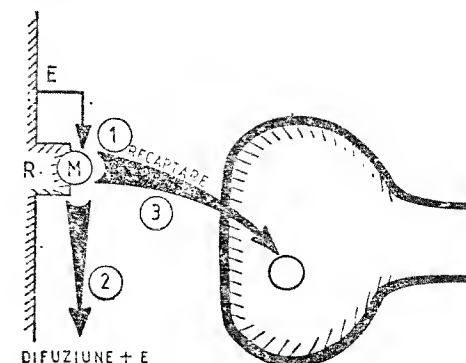


Fig. 62. Ipoteza reciclării veziculare.

Fig. 63. Inactivarea mediatorului (M). 1: Hidroliză enzimatică (E) la nivelul membranei postsinaptice. 2: Difuziune în spațiul extrasinaptic și inactivare prin enzime circulante sau tisulare. 3: Recaptare în structura presinaptică pentru reutilizare.



d) *traversarea spațiului sinaptic*: cuantele de mediator eliberate în spațiul sinaptic îl traversează prin mișcare browniană, tinzând să ajungă la membrana postsinaptică;

e) *acțiunea postsinaptică a mediatorului*: ajuns la nivelul membranei postsinaptice, mediatorul își exercită acțiunea prin cuplarea cu receptorii specifici. Acești receptori, incluși în structura membranei postsinaptice, reprezintă molecule a căror conformație stereochemică le permite să intre în interacțiune specifică cu molecula de mediator. Apariția complexului mediator-receptor determină modificări în structura membranei postsinaptice. Aceste transformări reversibile au drept consecință modificările de permeabilitate ce stau la baza răspunsului postsinaptic (vezi mai jos);

f) *inactivarea mediatorului* este procesul prin care se realizează scoaterea din circulație a mediatorului eliberat, în vederea reluării ciclului la stimulul următor. Viteza deosebit de mare cu care se realizează acest proces presupune existența unor mecanisme multiple (fig. 63). Acestea sunt:

— *inactivarea postsinaptică*, realizată cu ajutorul enzimelor hidrolizante din membrana postsinaptică. Aceste enzime, plasate frecvent în imediata apropiere a receptorilor, desfac complexul mediator-receptor pe măsură ce acesta se formează;

— *captarea postsinaptică*: o parte din mediatorul ce nu a fost fixat pe receptori este captat de structura postsinaptică și trecut în citoplasma acesteia, unde este inactivat;

— *difuziunea extrasinaptică*: o parte din mediatorul eliberat difuzează în spațiul extracelular, unde este inactivat de enzimele hidrolizante cu sediu extracelular sau captat de celulele extrasinaptice (nevroglia, celule musculare, celule sanguine etc.);

— *recaptarea*: elementul nervos presinaptic captează o parte din mediatorul eliberat în vederea reutilizării sale.

### 3.4. MEDIATORII CHIMICI (DATE GENERALE)

Ideea transmisiei chimice nu este de dată recentă. Confirmarea ei este legată de cercetările lui Loewi (1921—1926), ce au urmat unui lung șir de încercări anterioare. Pentru ca o substanță să fie considerată a reprezenta un mediator sinaptic, este necesar ca ea să îndeplinească o serie de condiții, formulate de Paton (1958) și Curtis (1963):

- să existe ca atare sau sub formă de precursor în teritoriul pre-sinaptic;
- enzimele de sinteză să existe în același teritoriu;
- sistemul enzimatic de inactivare să fie prezent în teritoriul sinaptic;
- stimularea terminației nervoase presinaptice să determine eliberarea în cantități suficiente a acestei substanțe;
- aplicarea substanței la nivelul membranei postsinaptice să determine aceleași efecte cu stimularea presinaptică;
- sinapsa și substanța mediatoră să aibă același comportament în prezența diversilor agenți farmacologici.

Dacă pentru principalii mediatori (acetilcolina și noradrenalina) aceste condiții sunt satisfăcute, există o serie de substanțe candidate la acest titlu a căror includere pe lista mediatorilor chimici ai influxului nervos așteaptă încă o confirmare definitivă. Este vorba despre: dopamină, serotonină, histamină, acidul gamma-aminobutiric (GABA), unui aminoacizi (glicină, taurină), precum și o serie de peptide făcând parte din categoria hormonilor locali (angiotensină, plasmakinine etc.). Cercetările din ultimul deceniu au modificat semnificativ conceptul de transmitere chimică atât la nivelul SNC, cât și la periferie. Neuronii, în calitate de celule secretoare, s-au dovedit a fi capabili să producă și să elibereze o gamă largă de substanțe chimice, cu rol semnalizator și reglator. În afara *neuromediatorului* propriu-zis, principala substanță a cărei eliberare și acțiune asigură transmiterea mesajului neuronal la nivel de sinapsă, astăzi se discută și despre așa-ziii *comtransmițători*, substanțe sintetizate și eliberate de același neuron odată cu mediatorul propriu-zis. Cotransmițătorii, a căror prezență a fost evidențiată în variate teritorii sinaptice, se eliberează în număr și cantități diferite, în funcție de tipul de neuron și de starea sa funcțională. Ei îndeplinesc roluri diferite, participând atât la modificarea răspunsului postsinaptic, cât și la reglarea eliberării mediatorului din terminația nervoasă presinaptică, sau exercitând efecte trofice în teritoriu. O mare parte dintre substanțele chimice eliberate de neuroni s-au dovedit a fi *neuromodulatori*. Produși de neuronul implicat dar și de alți neuroni sau structuri, neuromodulatorii, deși incapabili să determine răspunsuri sinaptice specifice, realizează modificări de durată ale capacității de răspuns și transmitere neuronală pre- și postsinaptică.

Ansamblul chimic reprezentat de neurotransmițători, cotransmițători și neuromodulatori asigură o activitate sinaptică fin ajustată nevoilor

de moment ale organismului. Substanțe care în unele teritorii joacă rol de transmițători, în alte zone pot fi doar cotransmițători sau modulatori, și invers. Principalele substanțe mediatoră și modulatoră ale transmisiei sinaptice vor fi prezentate la sistemul nervos vegetativ. Cu caracter orientativ prezentăm sumar mediația chimică colinergică și adrenergică.

#### 3.4.1. ACETILCOLINA

##### 3.4.1.1. Distribuție în organism

Acetilcolina este prezentă în calitate de neuromediator atât în sistemul nervos central, cât și în cel periferic. Se eliberează din butonii terminali ai fibrelor motorii somatice la nivelul joncțiunii neuro-musculare (placa motorie a mușchilor striati scheletici), din fibrele vegetative, preganglionare simpatice sau parasimpatice, la nivelul sinapselor cu neuronii postganglionari din ganglionii vegetativi corespunzători, precum și la nivelul sinapselor fibrelor postganglionare parasimpatice cu efectorii. Și în sistemul nervos central există neuroni colinergici în nucleii bazali, sistemul limbic și neocortex.

##### 3.4.1.2. Sinteza

Aparatul de sinteză al acetilcolinei produce neuromediatorul atât în pericarion (20%), cât și în butonul axonal (80%), cu ajutorul unei colin acetiltransferaze (CAT), care transferă radicalul acetil de pe *acetil coenzima A* (*AcCoA*), sintetizată în neuron din glucoză degradată în piruvat și colina provenită din fosfatidilcolina adusă de la ficat pe cale sanguină sau din recaptarea colinei rezultate din hidroliza acetilcolinei eliberate la nivelul sinapsei.

##### 3.4.1.3. Inactivare

Acetilcolina eliberată este hidrolizată de acetilcolinesterază. Enzima este prezentă atât în regiunea presinaptică (sintetizată în pericarion, de unde este adusă în citoplasma butonului terminal și inactivează excesul de acetilcolină nestocată în vezicule sinaptice), cât și pe membrana postsinaptică, unde formează un complex cu receptorul colinergic specific. Se descriu și acetilcolinesteraze și butirilcolinesteraze tisulare și circulante.

##### 3.4.1.4. Receptorii colinergici

Sunt de două tipuri: N și M.

a) **Receptorii colinergici de tip N**, sau nicotinici, sunt numiți astfel datorită similitudinii de acțiune cu alcaloidul nicotină. Aceasta se datorează similitudinii de configurație dintre zona moleculei de ACh recunoscută de mediator și cea a moleculei de nicotină. Receptorii de tip N sunt prezenți pe neuronii postganglionari simpatici și parasimpatici din



ganglionii vegetativi, celulele secretoare ale medulosuprarenalei, sarcolemma de la nivelul joncțiunii neuro-musculare și mai rari în SNC. Receptorii sunt blocați specific cu derivații de curara (alcaloid vegetal utilizat în zona fluviului Amazon pentru paralizarea musculaturii vânatului). Derivații acestui blocant sunt utilizați în chirurgie pentru obținerea „liniștii musculare“ necesare actului operator. Proteina receptoare a fost izolată, purificată și extensiv studiată biochimic. Este formată din cinci subunități moleculare, din care două joacă rol de recunoaștere, cel puțin una conține canalul ionic strict chemodependent receptor-operat iar restul îndeplinesc roluri modulatorie. Formarea complexului ACh-RN determină deschiderea canalului ionic care permite un influx de cationi ( $\text{Na}^+$  mai ales) cu o durată de 1—2 ms. Canalul este probabil cuplat și cu un senzor de voltaj, inactivându-se la diferențe de potențial de 0 mV. Rezultatul influxului cationic determină o depolarizare locală aditivă, limitată la regiunea postsinaptică a plăcii motorii care, în momentul atingerii pragului, activează canalele de  $\text{Na}^+$  voltaj-dependente din membrana ce înconjură regiunea postsinaptică, generând un potențial de acțiune (PA) propagat.

O cantitate de acetilcolină, care conține 1 500—10 000 de molecule de mediator, generează în condiții de repaus potențialul miniatural de placă motorie (MEPP). Când intrarea în activitate accelerează descărcarea cuantelor, eliberarea simultană a 150—200 de cuante generează un potențial de placă motorie (EPP) capabil să declanșeze un PA propagat. Pentru un număr de  $10^6$  molecule de ACh al căror impact generează semnalul postsinaptic menționat, membrana postsinaptică conține  $10^7$  receptori și molecule de AChE, asigurând marja de siguranță necesară unei funcționări fiabile.

b) **Receptorii colinergici de tip M, sau muscarinici,** sunt numiți astfel datorită similitudinii de acțiune cu un alt alcaloid — muscarina — prezent în ciupercile otrăvitoare din specia *Amanita muscaria*. Receptorii de tip M sunt prezenți în sinapsele colinergice din SNC, mușchii netezi și glande. Antagonistul specific acestor receptori este atropina, extrasă din *Atropa belladonna*. Cuplarea acetilcolinei cu acești receptori determină intrarea în acțiune a unor multiple sisteme de semnalizare, a căror sumare determină o largă gamă de efecte celulare. Într-o succintă enumerare, aceste efecte ar fi: *activarea gantilat ciclazei*, cu acumularea de cGMP și activarea PKG și a fosforilărilor proteice consecutive (care determină modificări corespunzătoare ale conductanței membranare și ale metabolismului celular); *inhibiția adenilat ciclazei*, cu scăderi ale concentrației de cAMP și ale activității PKA; *activarea unor subunități traductoare* (Gs și Gp), având drept consecințe, recent recunoscute, activarea fosfolipazei C (PLC), cu producere de DAG și  $\text{IP}_3$ , care determină activarea PKC și, respectiv, creșterea concentrației de  $\text{Ca}^{2+}$ . Prin aceeași subunități traductoare, receptorii M ar determina deschiderea canalelor de  $\text{K}^+$  în unii efectori și blocarea lor în alții. Această gamă largă de acțiuni permite diferențierea răspunsului muscarinic în funcție de tipul și localizarea celulei implicate. Într-o încercare de sistematizare, efectele muscarinice s-ar putea diferenția în acțiuni depolarizante (acti-

vatoare) și hiperpolarizante (inhibitoare). *Acțiunile depolarizante activatoare* sunt explicate prin scăderea conductanței membranare pentru  $\text{K}^+$  ( $\text{gK}^+$ ), care, în absența modificării  $\text{gNa}^+$ , determină depolarizarea membranei efectivelor până la atingerea pragului necesar lansării PA. Intrarea în acțiune a răspunsului celular este favorizată și de descărcările de DAG și  $\text{IP}_3$ , determinând creșteri ale concentrației  $\text{Ca}^{2+}$ . Aceste mecanisme explică contracția muscarinică a unor mușchi netezi, cum ar fi cei din sfincterul pupilar (mioză), mușchii ciliari circulari (vederea de aproape), bronhiile (bronhokonstricție), tubul digestiv (cu excepția sfincterelor), detrusorul vezical, musculatura netedă vasculară implicată în erecție etc. Din aceeași categorie fac parte efectele secretorii la nivelul unor glande (bronșice, gastrice, intestinale, sudoripare, lacrimale, pancreas etc.) și stările de activitate excitatoare crescute în SNC (hipocamp, cortex piriform, metatalamus). *Acțiunile hiperpolarizante inhibitoare* sunt consecința creșterii  $\text{gK}^+$  și apar în teritorii variate, cum ar fi: mușchiul cardiac (scăderea frecvenței, a forței de contracție și a vitezei de conducere, mai evidente la nivelul atriilor decât al ventriculelor, din cauza particularităților de inervație parasimpatică ale inimii), mușchiul neted vascular (vasodilatație puțin semnificativă, datorită densității reduse a inervației colinergice în acest teritoriu), sfincterele digestive și urinare (relaxare), SNC (efecte depresive în cortex, hipotalamus, trunchi cerebral).

### 3.4.2. CATECOLAMINELE

Reprezintă o clasă de amine biogene înrudite ca structură, sinteză, repartiție și acțiuni. Din această familie, având inelul catecol caracteristic, fac parte noradrenalina, adrenalina și dopamina.

#### 3.4.2.1. Distribuție în organism

Noradrenalina este neuromediatorul major al fibrelor postganglionare simpatice și al unor căi din SNC. Adrenalina, hormonul principal al medulosuprarenalei, este și un neuromediator secundar atât al fibrelor simpatice periferice, cât și al unor zone din SNC (de exemplu, locus coeruleus implicat în geneza somnului). Fiind produsă și de celulele cromafine aparținând sistemului neuro-endocrin difuz prezent în majoritatea țesuturilor, poate juca și rol de hormon local. În fine, dopamina este prezentă în calitate de neuromediator atât în sistemul nervos central (de exemplu, în corpii striati), cât și în cel periferic (ganglioni simpatici, plămâni, intestin etc.).

#### 3.4.2.2. Sinteza și inactivare

Catecolaminele sunt produse în cadrul aceluiasi lanț biochimic de reacții care pornește de la un precursor comun (fenilalanina). Inactivarea se realizează sub acțiunea a două enzime: monoaminoxidaza (MAO) și catecol-O-metiltransferaza (COMT); (pentru detalii: capitolele referitoare la hormonii glandei medulosuprarenale și la mediația vegetativă).

## 3.4.2.3. Receptorii adrenergici

Descriși pentru prima oară de Ahlquist, receptorii adrenergici au fost clasificați, de la început, în două categorii: alfa-adrenergici (excitatori, vasoconstrictori) și beta-adrenergici (inhibitori, vasodilatatori și metabolici). Adrenalina, având afinitate pentru ambele tipuri de receptori, determină în administrări sistemice un răspuns presor bifazic (hiper- și apoi hipotensiune), spre deosebire de noradrenalină care, având o afinitate mult mai mare pentru alfa-receptori, determină numai un răspuns presor.

Cercetările ulterioare au evidențiat existența unor subtipuri de receptori adrenergici: alfa<sub>1</sub> (cu localizare postsinaptică) și alfa<sub>2</sub> modulatori (localizați mai ales presinaptic); beta<sub>1</sub> (cu afinitate egală pentru adrenalina și noradrenalină, prezenți în cord, țesutul adipos și SNC) și beta<sub>2</sub> (cu afinitate net superioară pentru adrenalina, prezenți în mușchi, ficat și vasele SNC). Cu ajutorul unei game largi de agenți farmacologici, și aceste subtipuri de adrenoreceptori par a se diferenția astăzi în subcategorii, fiecare având particularități de afinitate și acțiune a căror descriere depășește scopul celor de față.

Receptorii adrenergici de diferite tipuri și subtipuri declanșează, în momentul cuplării cu catecolaminele din mediu, reacții celulare diferite, ca urmare a activării unor sisteme de semnalizare diferite, cu efecte adesea de sens contrar. Răspunsul final la prezența în mediu a adrenalinei sau noradrenalinei va depinde de tipul de receptori cu care se cuplează la suprafața celulei și de densitatea fiecărui tip, care va determina în ultimă instanță interferența diverselor sisteme de semnalizare puse în mișcare și răspunsul final. Astfel, în cazul receptorilor beta, cuplarea catecolaminei cu subunitatea receptoare determină activarea proteinei traductoare de tip Gs și, ca urmare, intrarea în acțiune a adenilat ciclazei, cu producere de cAMP activator al PKA. În cazul receptorilor alfa-adrenergici, răspunsul este diferit. Activarea receptorilor alfa<sub>1</sub> poate produce: creșterea gNa<sup>+</sup>, prin cuplarea directă a receptorilor cu canalele membranare de Na<sup>+</sup> (urmată de depolarizarea observată, de exemplu, în mușchiul neted vascular); activarea unor subunități traductoare G, capabile să activeze canalele de Ca<sup>2+</sup> (influx de Ca<sup>2+</sup>), dar și fosfolipaza C (PLC) membranară, cu producere de DAG (activator al PKC) și IP<sub>3</sub> (mobilizator al Ca<sup>2+</sup> din depozite). Prin intermediul aceluiași receptor intră în activitate și fosfolipaza A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) cu eliberarea acidului arahidonic care, prin peroxidări succesive, poate determina activarea guanilat ciclazei citosolice (GC), cu producere de cGMP (activarea PKG și creșterea fluxurilor de Ca<sup>2+</sup>). Activarea receptorilor alfa<sub>2</sub> are drept consecință creșterea gH<sup>+</sup> prin intermediul canalelor membranare de K<sup>+</sup> receptor-operate (efflux de K<sup>+</sup> cu efecte hiperpolarizante inhibitoare). De asemenea, aceiași receptori, prin intermediul subunității traductoare Gi, inhibă AC membranară, cu reducerea producerii de cAMP și scăderea activității PKA. Nu este de neglijat, în cazul receptorilor beta și alfa<sub>1</sub>, efectul activator exercitat de creșterile concentrației Ca<sup>2+</sup> citoplasmatic asupra PK (Ca<sup>2+</sup>-calmodulin-dependente) (fig. 64).

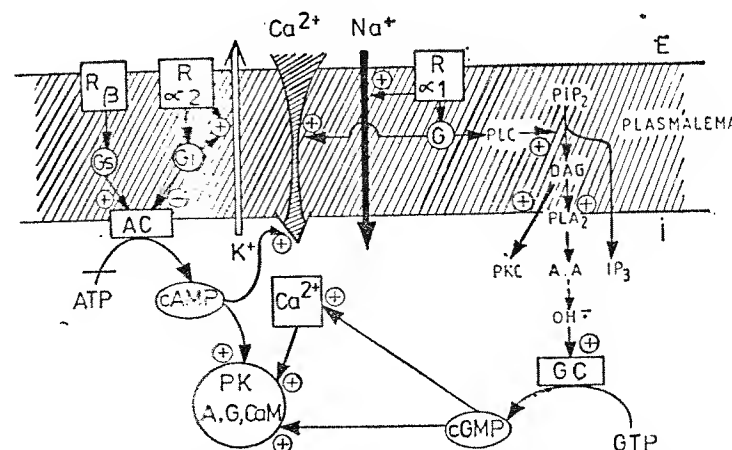


Fig. 64. Cascadele de mesageri secunzi intracelulari declanșate de activarea prin catecolamine a receptorilor adrenergici alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub> și beta.

## 3.5. MODALITĂȚILE RĂSPUNSULUI NEURONAL POSTSINAPTIC

În funcție de natura mediatorului și a receptorilor din membrana postsinaptică, stimularea presinaptică poate genera două tipuri de răspuns postsinaptic:

a) *potențialul postsinaptic excitator (PPSE)* este un răspuns local de tip depolarizant, determinat de creșterea generală a permeabilității la Na<sup>+</sup> și K<sup>+</sup>. Potențialul de acțiune (PA), ca manifestare propagată, apare abia în momentul în care depolarizarea atinge valoarea prag necesară. În condiții fiziologice, capacitatea unui PPSE de a genera un PA depinde de plasarea sinapsei active. PPSE nu declanșează un PA decât dacă reușește să determine o depolarizare supraliminară a somei neuronale. Datorită distanței mari la care se află, sinapsele axo-dendritice nu sunt capabile să inducă izolat PA (să pună în activitate întregul neuron). Ele pot modifica, prin propagare electrotonică, potențialul de membrană din zonele alăturate, mărind astfel excitabilitatea la nivelul altor sinapse mai mult sau mai puțin apropiate. Excepție fac sinapsele de pe porțiunea inițială a dendritei.

Sinapsele axo-somatice, ca și cele axo-axonice, sunt capabile să genereze potențiale de acțiune propagate (denumite și *spike-uri* somato-dendritice). Cel mai bine plasate din acest punct de vedere sunt sinapsele din zona conului de emergență a axonului motor, unde pragul de excitație este în general mai scăzut;



b) *potențialul postsinaptic inhibitor (PPSI)* este o a doua modalitate de răspuns sinaptic, în cursul căruia, prin interacțiunea receptor-mediator, are loc o creștere exclusivă a permeabilității postsinaptice pentru  $K^+$  și  $Cl^-$ , în timp ce permeabilitatea la  $Na^+$  rămâne nemodificată. În acest mod apare o hiperpolarizare tranzitorie. Prin propagarea electrotonică, PPSI deprimă excitabilitatea zonelor din jur sau chiar a întregului neuron, împiedicând apariția PA sub efectul unor stimuli excitați. Astfel de conexiuni reprezintă adevărate fibre ce modulează transmiterea în lanțurile neuronale;

c) *inhibiția presinaptică*: în cazul unor sinapse axo-axonice excitatoare, depolarizarea sinaptică se propagă electrotonic până la nivelul butonului terminal al axonului postsinaptic. Această depolarizare relativ persistentă reduce cantitatea de mediator eliberată din butonul terminal. Acest fenomen este denumit inhibiția presinaptică și se explică prin faptul că eliberarea mediatorului depinde de amplitudinea totală a depolarizării și bruschețea cu care aceasta se produce;

d) *inhibiția recurentă*: este vorba, de fapt, despre inhibiția chimică postsinaptică exercitată de un interneuron asupra unui axon cu care face sinapsă. Acest interneuron este activat de însăși activitatea axonului ce urmează a fi inhibat sau a unui axon similar. Acești axoni, stabilesc contacte sinaptice cu interneuronul inhibitor pe care îl pun în acțiune. În acest mod se realizează bucle de tipul conexiunii inverse ce controlează funcții nervoase importante (vezi datele privind circuitul stabilit prin neuronii Renshaw).

### 3.6. FIBRA MUSCULARĂ SCHELETICĂ

Dacă în cazul neuronilor excitabilitatea este implicată în producerea și propagarea impulsurilor nervoase cu rol în coordonarea activității efectorilor în funcție de aferențele senzitive, în cazul mușchilor excitabilitatea este legată de generarea unor potențiale de acțiune ce determină o activitate mecanică specifică — contractia musculară. Formând aproximativ 50% din greutatea corpului, țesutul muscular este reprezentat în proporție de 4-5 de mușchiul striat scheletic, restul fiind mușchiul neted visceral și mușchiul striat cardiac. Cele trei tipuri de țesut contractil au o organizare și funcție principală similară. Cele de față se referă mai ales la mușchiul striat scheletic (fig. 65). Caracteristicile funcționale ale mușchiului neted vor fi trecute în revistă în capitolul următor, în timp ce mușchiul cardiac va fi discutat la capitolul de fiziologie cardio-vasculară.

#### 3.6.1. DATE ANATOMO-FIZIOLOGICE PRIVIND ORGANIZAREA FIBREI MUSCULARE

Mușchii scheletici sunt formați din fibre musculare — celule alungite, cu diametrul de 10–100  $\mu m$  și lungimi variate de la câțiva  $\mu m$

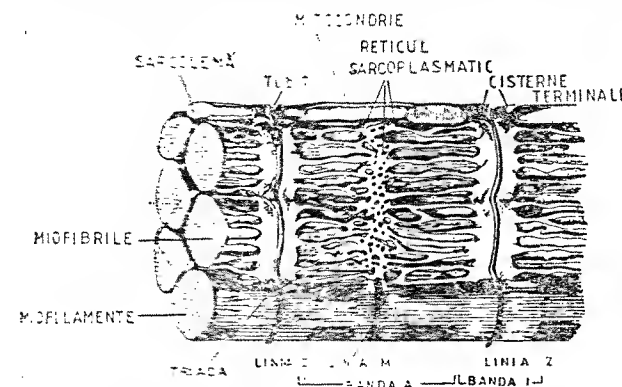


Fig. 65. Structura mușchiului scheletic. Reprezentare schematică a unui segment de fibră musculară scheletică (adaptat după Best și Taylor, 1992).

(mușchii unor insecte), până la câțiva zeci de cm (în mușchii gâtului la girafă). Fiecare fibră musculară realizează un contact sinaptic motor cu o terminație nervoasă motorie colinergică (placă motorie). Principalele elemente histologice cu rol major în activitatea fibrei musculare sunt descrise în continuare.

#### 3.6.1.1. Sarcolemma

Sarcolemma, sau membrana plasmatică a fibrei musculare, are aceeași organizare și proprietăți generale cu alte membrane excitabile (de exemplu, neuronală). La nivelul său, excitanții specifici (acetilcolina din placa motorie) sau generali (electrici, mecanici, chimici) declanșează potențialele de acțiune ce se propagă și inițiază contractia. Controlează compoziția mediului intracelular în care se află aparatul contractil.

#### 3.6.1.2. Miofibrilele — miofilamentele groase și subțiri

La microscopul optic, fibra musculară scheletică prezintă o alternanță de zone transversale (discuri) întunecate (anizotrope — A) și clare, luminoase (izotrope — I), dând aspectul „striat” caracteristic. La mijlocul discurilor clare se observă o bandă întunecată (membrana Z), iar în centrul discurilor întunecate se află o zonă clară (zona M), având în mijloc o altă bandă întunecată (linia M), mai evidentă în timpul contractiei (vezi și fig. 65). Microscopul electronic a demonstrat faptul că discurile clare și întunecate sunt formate din miofilamente proteice subțiri (50 Å diametru) de actină și groase (100–120 Å diametru) de miozină (fig. 66). Filamentele de actină formează discul clar, au o lungime de circa 1  $\mu m$  și, cu una dintre extremități, se ancorează (prin împletire) în proteina reticulară ce formează membrana Z. Extremitatea liberă pătrunde mai

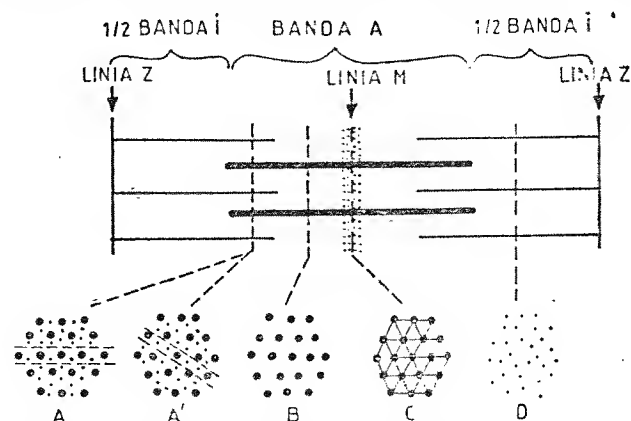


Fig. 66. Reprezentare schematică a dispunerii filamentelor groase și subțiri în sarcomer (secțiune longitudinală și transversală).

mult sau mai puțin printre microfilamentele de miozină ce formează discul întunecat. Discul clar, fiind format din două grupuri de filamente subțiri de actină dispuse în sens continuu de o parte și de alta a membranei Z, va avea o lungime maximă de 2  $\mu\text{m}$ . Această lungime este caracteristică doar mușchiului întins în condiții de repaus, când microfilamentele de actină nu pătrund în interiorul discului întunecat.

Miofilamentele de miozină formează discurile întunecate. Ele sunt agregate moleculare având formă cilindrică. Pe întreaga suprafață a acestui cilindru protrud o serie de proiecții laterale, cu excepția unei zone centrale (0,2  $\mu\text{m}$ ), care este netedă. Porțiunea mijlocie a acestei zone netede este ușor îngroșată, formând stria M. Lungimea miofilamentelor de miozină și, prin urmare, a discului întunecat este de cca 1,5  $\mu\text{m}$ .

Unitatea morfo-funcțională a miofibrilei este sarcomerul, porțiunea cuprinsă între două membrane Z succesive. Este format dintr-un disc întunecat central și două hemidiscuri clare la extremități (vezi fig. 66). Lungimea și aspectul acestei structuri variază în funcție de starea funcțională a mușchiului. În condiții de repaus normal, când mușchiul are lungimea sa normală *in situ*, sarcomerul are o lungime de 2,2  $\mu\text{m}$ . În această situație, filamentele de actină pătrund parțial printre cele de miozină până la limita zonei centrale de 0,2  $\mu\text{m}$ , unde lipsesc proiecțiile laterale și care formează zona clară H. Când mușchiul este întins prin tracționare, filamentele de actină ies în afara discului întunecat, discul clar se alungește, zona H crește și ea. În timpul contracției, prin pătrunderea filamentelor de actină în interiorul discului întunecat, discul clar se micșorează, stria H dispare iar stria M, la nivelul căreia filamentele de actină se suprapun, devine evidentă.

### 3.6.1.3. Reticulul sarcoplasmatic

Deosebit de dezvoltat și cu o mare capacitate de acumulare a ionilor de  $\text{Ca}^{2+}$ , reticulul sarcoplasmatic (RS) este principala structură celulară implicată în mecanismul cuplării excitație-contracție. În fibra musculară, reticulul sarcoplasmatic este asociat cu așa-zisul *sistem tubular transversal* (tuburile în T). Aceste tuburi încep la nivelul sarcolemei (unde se deschid liber spre exterior) și traversează întreaga citoplasmă până la fața opusă. Prezintă ramificații bogate printre miofibrile și conțin mediu extracelular. Membrana acestor tuburi continuă în interiorul fibrei musculare sarcolema ce limitează celula la exterior.

Reticulul sarcoplasmatic este format din tuburi longitudinale și cisterne dilatate aflate în contact cu tuburile în T. De obicei, un tub în T face contact lateral cu două cisterne, alcătuind o așa-zisă triadă. În mușchiul scheletic de mamifer există câte două triade pentru fiecare sarcomer, localizate la extremitățile microfilamentelor de miozină.

### 3.6.1.4. Sarcoplasma și alte organele celulare

Aparatul contractil și sistemele tubulare sunt înconjurate de sarcoplasmă, cu compoziție asemănătoare citoplasmei altor celule. În sarcoplasmă există numeroase mitocondrii dispuse printre și în paralel cu miofibrilele, fapt ce reflectă marile nevoi energetice ale aparatului contractil.

## 3.6.2. COMPOZIȚIA CHIMICĂ ȘI ORGANIZAREA MOLECULARĂ A PROTEINELOR APARATULUI CONTRACTIL

Din punct de vedere chimic, miofilamentele ce alcătuiesc aparatul contractil miofibrilar sunt formate din *proteine contractile* majore — actina și miozina, precum și dintr-o serie de *proteine reglatoare*, cum ar fi tropomiozina și troponina. La acestea se adaugă și o serie de alte proteine cu rol deocamdată insuficient precizat (alfa- și beta-actininele).

### 3.6.2.1. Miozina (fig. 67 A, B)

Această proteină este principalul constituent al miofilamentului gros. Filamentul de miozină este un polimer alcătuit din cca 200 de monomeri, molecule individuale de miozină, având fiecare o greutate moleculară de cca 480 000 daltoni. Molecula de miozină este formată din șase lanțuri polipeptidice: două lanțuri grele, cu Mr de 200 000, și patru lanțuri ușoare, cu Mr de cca 20 000 fiecare. Întreaga structură are o configurație caracteristică „în crosă de golf”, în care cele două subunități grele au aspectul a două lanțuri longitudinale răsucite în dublu helix, formând „mănerul” („corpul”) crosei. Extremitățile celor două lanțuri grele formează un dublu cap polar în structură globulară, legat de corpul moleculei printr-un scurt lanț peptidic helicoidal. Fiecare din

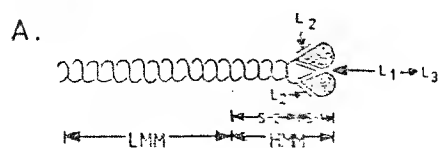
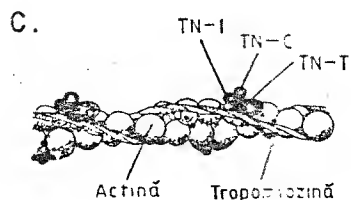
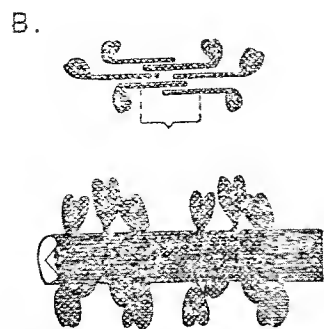


Fig. 67. Reprezentare schematică a structurii moleculelor de miozină (A, B) și actină (C) (adaptată după Best și Taylor, 1992).  $L_1$ ,  $L_2$  și  $L_3$ , fracțiile miozinei ușoare.



cele două capete polare este dotat cu activitate ATPazică și i se atașează câte două-trei lanțuri (subunități) ușoare. Prin digestie cu tripsină a fost posibilă separarea moleculei de miozină în două componente: meromiozina ușoară (LMM), conținând porțiunea longitudinală a moleculei, și meromiozina grea (HMM), conținând capetele polare împreună cu lanțurile peptidice de legătură. Cele două capete polare au putut fi separate prin digestie cu papaină sau tratament acid. Pe lanțul peptidic ce leagă capul polar de corpul moleculei există una-două zone de flexibilitate moleculară („balamale”), astfel încât capul polar poate avea înclinări diferite față de corpul moleculei. Gradul de deviere a „capului” față de „corp” variază sub acțiunea forțelor de interacțiune electrostatică (repulsie-atracție), ce se realizează între cele două zone moleculare. Moleculele se polimerizează, alcătuind structura supramoleculară ordonată a filamentului gros. Subunitățile de LMM se alătură longitudinal, alcătuind un cilindru gros, în care extremitățile libere ale moleculei sunt orientate spre mijlocul filamentului. Capetele polare proemină

din această structură, dispunându-se pe un traiect spiralat. Structura are aspectul „fasciei romane” purtate de lictori în Roma antică.

### 3.6.2.2. Actina (fig. 67 C)

Ca și în cazul miozinei, filamentul subțire este un polimer alcătuit din subunități reprezentate de molecule globulare de actină G, cu Mr de cca 47 000. Moleculele de actină G polimerizează, formând o structură în dublu helix — actina F. Polimerizarea se realizează în prezența ATP și a  $\text{Ca}^{2+}$ . ATP este scindat în cursul polimerizării, iar ADP rezultat rămâne legat de F-actină. În fiecare revoluție completă a unuiia dintre cele două filamente de F-actină există 13 molecule de G-actină, având fiecare o moleculă de ADP. Această moleculă ar putea fi zona activă de interacțiune cu capul polar al moleculei de miozină. Cum lungimea unei spire este 70 nm, zonele active se succedă probabil la 2,7 nm distanță.

### 3.6.2.3. Tropomiozina

În structura filamentului subțire este inclusă și o proteină reglatoare cu caracter fibrilar, numită tropomiozină. Ca și actina-F, filamentul de tropomiozină rezultă din polimerizarea longitudinală a unor molecule de tropomiozină (Mr — 70 000; lungime — 70 nm). Se formează două filamente de tropomiozină legate de actina-F și situate de o parte și de alta a filamentului subțire, în șanțurile dintre cele două filamente ale helixului. În condiții de repaus, filamentele de tropomiozină acoperă fizic zonele active ale actinei-F, împiedicând cuplarea cu miozina.

### 3.6.2.4. Troponina

La 2/3 din lungimea fiecărui filament de tropomiozină, deci la intervale regulate de aproximativ 40 nm, de-a lungul filamentului de actină se află complexe de troponină formate din câte trei subunități globulare. Troponina I (Mr 21 000) are o mare afinitate pentru actină, troponina T (Mr 32 000) are afinitate pentru tropomiozină, iar troponina C (Mr 18 000) are o mare afinitate pentru ioni de calciu. Fixarea  $\text{Ca}^{2+}$  pe troponina C modifică poziția troponinei C spre interiorul șanțului dintre filamentele de actină și activează („descoperă”) toate zonele active de pe hemihelixul filamentului corespunzător (cca 7). Este posibil ca transconformarea troponinei să determine deplasarea tropomiozinei spre interiorul șanțului.

### 3.6.2.5. Alte proteine ale structurii contractile

Din miofibrile s-au mai izolat și alte proteine al căror rol în contracție nu este deocamdată complet înțeles. Alfa-actinina, o proteină izolată odată cu actina, mărește activitatea ATPazică a miozinei și pare

a interveni în mecanismul contractil. Este formată din trei componente distincte, dintre care cel mai ușor a fost localizat în membrana Z. Beta-actinina, o altă proteină asociată actinei, pare a interveni determinând organizarea filamentului subțire. S-au mai descris o proteină care modifică starea de agregare a miozinei și o alta specifică liniei M.

### 3.6.3. MECANISMUL BIOCHIMIC AL CONTRACȚIEI MUSCULARE. ETAPELE DECLANȘĂRII ȘI REALIZĂRII CONTRACȚIEI

Mecanismul contracției a fost succesiv obiectul a numeroase ipoteze. Cea mai unanim recunoscută explicație este dată de așa-zisa teorie a „mecanismului glisant” care, emisă într-o formă inițială de H. E. Huxley în 1964, a fost ulterior completată cu numeroase detalii. În emiterea teoriei sale, Huxley a plecat de la câteva observații electro-optice efectuate pe mușchi la diferite grade de contracție. Astfel, s-a observat că între filamentele groase de miozină și cele subțiri de actină se formează în timpul contracției punți transversale, la care participă proiecțiile laterale ale miozinei ce își modifică poziția și se fixează pe actină. Astfel de punți transversale nu apar în zonele în care actina și miozina nu se suprapun. Scurtarea sarcomerului s-ar realiza prin alunecarea treptată a filamentului de actină spre interiorul discului întunecat. Forța ce determină această alunecare se aplică repetitiv la locul de interacțiune a punții transversale cu actina. Deplasarea se realizează prin tracțiuni și desprinderi succesive de mică amplitudine care, prin sumare, ar determina mișcarea de ansamblu.

În declanșarea și realizarea contracției musculare până la relaxarea finală se disting următoarele etape succesive.

#### 3.6.3.1. Inițierea potențialului de acțiune

Se realizează în mușchiul normal *in situ*, la nivelul plăcii motorii. Impulsul nervos, determinând depolarizarea butonului terminației nervoase motorii, declanșează influxul de  $\text{Ca}^{2+}$  atât prin canalele de  $\text{Na}^+$  și, mai ales, prin canalele de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaj-dependente de neurilemă. În consecință, se produce eliberarea masivă a acetilcolinei care, traversând spațiul sinaptic, se cuplează cu receptorii colinergici (N) din membrana postsinaptică. Cuplarea cu subunitatea receptoare determină deschiderea canalului cationic din structura complexului și apariția unei depolarizări locale. Când această depolarizare atinge pragul se produce deschiderea canalelor ionice voltaj-dependente din sarcolemma extrasinaptică și apare un potențial de acțiune similar cu cel din fibrele nervoase.

#### 3.6.3.2. Cuplarea excitație-contracție

Aceasta cuprinde ansamblul fenomenelor prin care potențialul de acțiune inițiat la nivelul sarcolemei determină creșterea bruscă a concentrației de  $\text{Ca}^{2+}$  liber din sarcoplasmă, necesară formării punții trans-

versale și glisării. Potențialul de acțiune inițiat la nivelul sarcolemei se propagă de-a lungul acesteia prin același mecanism autoregenerativ descris la nivelul membranei neuronale (vezi și mai sus).

Ajuns la nivelul tuburilor în T, potențialul se propagă și de-a lungul triadelor descrise mai sus. La nivelul zonei de contact dintre tubul în T și cisternele RS s-au descris conexiuni și chiar canale. În momentul depolarizării tubului în T are loc un transfer de sarcină cu modificări de conformație și deschiderea canalelor. Sunt generați curenți ionici ce permeabilizează membrana cisternei și determină eliberarea  $\text{Ca}^{2+}$  depozitat. Creșterea concentrației  $\text{Ca}^{2+}$  în sarcoplasmă a fost demonstrată prin injectarea intracelulară de aequorină (extrasă din meduze), care devine luminiscentă în prezența ionilor de  $\text{Ca}^{2+}$ . După stimularea luminiscentă crește, atinge un maximum și scade din nou din momentul în care s-a dezvoltat tensiunea maximă. Creșterea concentrației de  $\text{Ca}^{2+}$  din sarcoplasmă la  $10^{-5}\text{M}$  (de la valoarea de repaus de  $10^{-7}\text{M}$ ) activează o pompă de  $\text{Ca}^{2+}$  (ATPază  $\text{Ca}^{2+}$ -dependentă) din membrana cisternală, care readuce ionul în depozite. În concentrație suficientă,  $\text{Ca}^{2+}$  se leagă de troponina C, blocând troponina I. În repaus, troponina I contribuie, pe de o parte, la „mascarea” situsurilor active de pe actină, iar, pe de altă, inhibă capacitatea ATPazei miozinice de a hidroliza ATP la nivelul capului polar. Blocarea prin  $\text{Ca}^{2+}$  a acestei proteine declanșează suita de evenimente ciclice ale mecanismului contractil glisant.

#### 3.6.3.3. Desfășurarea ciclică a glisării filamentelor de actină

Deplasarea posibilă a capului unei punți transversale în lungul miofilamentului este foarte redusă în comparație cu cea necesară unei glisări complete a actinei. S-a ajuns la concluzia că, în timpul scurtării sarcomerului, punțile transversale trec printr-un proces ciclic de atașare-deașare de zonele active ale actinei. Aceasta este astfel treptat tracționată în interiorul discului întunecat. Gradul de scurtare a sarcomerului ar depinde de numărul de cicluri (durata pe care concentrația  $\text{Ca}^{2+}$ -liber se menține ridicată), iar forța dezvoltată ar fi condiționată de numărul de punți transversale ce se fixează în fiecare moment al contracției. Etapele fiecărui ciclu de atașare-deașare ar fi următoarele (fig. 68) (vezi pentru ilustrare și capitolul de fiziologie a contracției cardiace):

1) Înainte de începerea contracției propriu-zise capetele punților transversale fixează ATP ce este imediat hidrolizat de ATPaza miozică în ADP și Pi, care rămân atașate de capul polar. În această stare, capul polar (HMM) este dirijat perpendicular spre filamentul de actină, fără a fi încă atașat de acesta.

2) În momentul în care, prin fixarea  $\text{Ca}^{2+}$  pe troponina C, troponina I demaschează grupările active de pe actină (probabil prin transformarea tropomiozinei), capetele polare ale miozinei se fixează de aceste grupări.

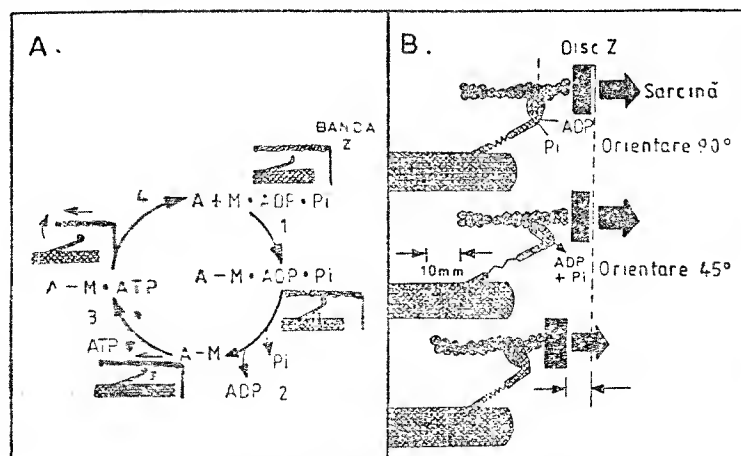


Fig. 68. Mecanismul hidrolizei ATP și treptele majore ale ciclului punților transversale (modificat după Berne și Levy, 1992).

3) Formarea legăturii acto-miozinice determină o modificare conformațională a capului punții transversale cu ajutorul energiei furnizate de scindarea inițială a moleculei de ATP. Capul polar al miozinei se înclină spre corpul moleculei și trage filamentul de actină spre centrul discului întunecat.

4) Înclinarea capului permite eliberarea ADP și  $P_i$  și demască o zonă a capului de care se leagă o nouă moleculă de ATP. Legarea ATP de capul polar determină desprinderea acestuia de zona activă a actinei și puntea transversală se desface.

5) Noua moleculă de ATP este din nou scindată, capul își revine poziția perpendiculară și se repetă un nou ciclu (fazele 1—4). Procesul se oprește atunci când sarcina este prea mare sau, în fine, atunci când membrana Z vine în contact cu discul întunecat (glisare completă).

#### 3.6.3.4. Relaxarea musculară

În 1950, observând efectul relaxant *in vitro* al unor extracte musculare, Marsh a emis ipoteza existenței unui factor relaxant. Mult mai târziu s-a demonstrat faptul că acest factor relaxant este de fapt o fracție particulară conținând fragmente de RS. Relaxarea musculară este asociată cu recaptarea  $Ca^{2+}$ -liber din sarcoplasmă. Reducerea concentrației  $Ca^{2+}$  determină desprinderea acestor ioni de pe troponina C. Întregul sistem revine astfel la starea de repaus, cu troponina I activă blocând ATP-aza miozică și situsurile active de pe filamentul de actină. Chiar și în repaus este posibil să rămână un număr minim de punți transversale atașate de actină.

### 3.7. FIBRA MUSCULARĂ NETEDĂ

#### 3.7.1. GENERALITĂȚI. CLASIFICARE

Mușchii netezi sunt formați din fibre mici de 2—5  $\mu m$  diametru și 50—20  $\mu m$  lungime, uninucleate, cu o organizare a aparatului contractil foarte diferită de cea a mușchiului striat. Deși mușchii netezi au particularități morfo-funcționale ce diferă de la un organ la altul, ei pot fi în general clasificați în două categorii principale: mușchii netezi multiunitari și mușchii netezi viscerali.

##### 3.7.1.1. Mușchii netezi viscerali

Aceștia formează sinciții funcționale, fibrele musculare fiind unite în fascicule sau pături în care membranele musculare intră în contact formând joncțiuni („gap junction” sau *nexus*). Prin intermediul joncțiunilor se pot produce fluxuri ionice intercelulare. Fibrele nu au inervație motorie individuală, iar stimulii se propagă de la o fibră la alta cuprinzând porțiuni largi sau chiar întreg mușchiul care acționează ca o unitate (mușchi unitari). Prezența joncțiunilor permite propagarea electrotonică a potențialelor de acțiune. Astfel de mușchi se întâlnesc în tubul digestiv, canalele biliare, uretere, uter etc. Pot prezenta activitate automată.

##### 3.7.1.2. Mușchii netezi multiunitari

Aceștia formează mușchii ciliari, irisul, mușchii piloerectori și musculatura netedă a unor vase mari. Sarcolemma acestor fibre este izolată, ca și la mușchii striati, de un strat glicoproteic, iar inervația este asigurată, în majoritatea cazurilor, de fibre nervoase individuale. Activitatea lor este individuală și controlată prin semnale nervoase. Nu prezintă contracții spontane.

#### 3.7.2. MODALITĂȚI DE EXCITARE A MUȘCHILOR NETEZI

Excitarea fibrelor musculare netede se realizează prin două tipuri majore de mecanisme: *mecanisme membranare depolarizante*, ce includ potențiale de acțiune tipice sau nu, generate prin mecanisme nervoase sau de alt tip; *mecanisme hormonale*, implicând sisteme de mesageri secundari, fără depolarizări membranare (fig. 69).

##### 3.7.2.1. Mecanisme membranare depolarizante

În condiții de repaus normal, potențialul de membrană al fibrei musculare netede este de 50—60 mV (cu cca 30 mV mai redus decât cel al fibrelor striate scheletice).

Potențialele de acțiune ce se produc doar în mușchi netezi de tip visceral pot fi de două tipuri:

— *potențiale de acțiune tipice*, asemănătoare celor din fibra musculară scheletică, dar cu o durată mare, de 10—50 ms;

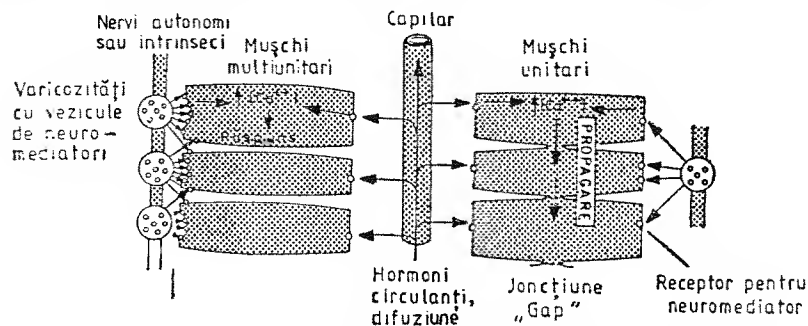


Fig. 69. Sistemele de control în mușchiul neted (adaptat după Best și Taylor, 1992).

— *potențiale de acțiune cu platou*, a căror etapă de depolarizare evoluează ca în cazul celor tipice dar care, în loc să prezinte o repolarizare rapidă, se repolarizează lent, astfel încât membrana rămâne depolarizată timp de câteva sute sau chiar mii de ms. Existența acestui platou explică durata mare a contracțiilor ce apar în unele tipuri de mușchi neted visceral (ureteral, uterin, vascular). Astfel de potențiale se întâlnesc și în mușchiul cardiac.

Durata mare a potențialelor de acțiune din fibrele musculare netede se explică prin faptul că depolarizarea se realizează în mare măsură cu participarea fluxurilor de calciu. În sarcolema mușchiului neted, canalele de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaj-dependente au o densitate mult mai mare în comparație cu mușchiul striat. Stimularea determină pe lângă influxul de  $\text{Na}^+$  și un influx de  $\text{Ca}^{2+}$ . Canalele de  $\text{Ca}^{2+}$ , având o constantă de deschidere mult mai mare decât cele de  $\text{Na}^+$ , determină prelungirea potențialului de acțiune.

În unele tipuri de mușchi netezi viscerali apare o activitate electrică membranară spontană, reprezentată de *unde lente de depolarizare*, capabile să genereze spontan potențiale de acțiune. Aceste unde își au originea în așa-zii „*pacemaker-i*” — fibre și grupuri de fibre caracterizate prin oscilații ale conductanței ionice sau variații ale vitezei de pompă activă a  $\text{Na}^+$  spre exterior. Aceste depolarizări, deși *per se* nu pot provoca contracții, sunt capabile în momentul când depășesc pragul de excitație (cca 35 mV) să declanșeze potențiale de acțiune propagate (cu o viteză de 5–10 cm/s) și contracții ritmice.

O altă particularitate a excitabilității în cazul mușchilor netezi este așa-zisa *stimulare prin întindere*. Numeroși mușchi viscerali răspund la întindere prin generarea unor potențiale de acțiune spontane ce determină contracția. Această particularitate asigură rezistența pereților și evacuarea organelor cavitare la distensii prin conținut excesiv (vezi detalii la capitolele de motricitate digestivă, fiziologia circulației etc.).

În cazul mușchilor netezi multiunitari, nu se produc decât rareori potențiale de acțiune. Impulsul nervos determină descărcarea de mediatorii (acetilcolină, adrenalină etc.) care depolarizează membrana muș-

chiului neted, declanșând contracția fără apariția unor potențiale de acțiune. Potențialele de acțiune individuale nu se pot produce deoarece fibrele musculare sunt prea mici. Inervația mușchiului neted se realizează prin fibre nervoase vegetative. În cazul mușchiului neted visceral, fibrele nervoase formează rețele la suprafața mușchiului fără a intra în contact direct cu fibrele musculare. În aceste *jonctiuni difuze*, mediatorul chimic este eliberat la distanțe relativ mari (nanometri sau chiar micrometri) și difuzează apoi spre fibrele musculare. Eliberarea mediatorului se face la nivelul varicosităților ce se succedă de-a lungul traiectului nervos. În cazul mușchiului multiunitar, varicositățile formează așa-zisele *jonctiuni de contact*, în care apare un spațiu sinaptic.

Mediatorii chimici cei mai răspândiți în cazul mușchilor netezi sunt acetilcolina și noradrenalina. Acțiunea acestor substanțe diferă în funcție de tipul de receptori ce sunt activați la nivelul sarcolemiei. Când receptorul este excitator, se produce o depolarizare lentă (potențial joncțional excitator), care, dacă atinge pragul de excitație, poate genera un potențial de acțiune. În cazul prezenței receptorilor inhibitori, se produce o hiperpolarizare a membranei. Astfel se explică cum același mediator poate determina excitație și contracție în anumite teritorii și inhibiție cu relaxare în alte teritorii.

### 3.7.2.2. Mecanisme hormonale

Contracția mușchiului neted poate fi declanșată sau inhibată în absența oricăror influențe nervoase și fără apariția unor potențiale de acțiune. În acest sens pot fi menționate efectele unor factori locali ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ , acid lactic,  $\text{K}^+$ ) și ale unor hormoni circulanți sau locali (noradrenalină, adrenalină, histamină, ocitocină, serotonină etc.), care determină direct sau, mai ales, prin receptori excitatori sau inhibitori contracții și, respectiv, relaxări, fără variații semnificative ale potențialului de membrană. În cazul hormonilor, cuplarea cu receptorii specifici din sarcolemă duce la activarea unor mesageri secunzi, de exemplu: sistemul adenilat ciclază—cAMP, care determină eliberarea  $\text{Ca}^{2+}$  din depozite, deschiderea canalelor de  $\text{Ca}^{2+}$  și contracția (pentru detalii vezi, de exemplu, reglarea activității vasculare).

## 3.7.3. MECANISMUL CONTRACTIL ÎN FIBRA MUSCULARĂ NETEDĂ

### 3.7.3.1. Organizarea aparatului contractil

Dacă, în linii mari, contracția mușchiului neted este similară cu cea a mușchiului striat, există totuși un număr de deosebiri importante.

Ca și mușchiul striat, mușchiul neted conține filamente de actină și miozină. Dintre proteinele reglatoare, tropomiozina este prezentă, în timp ce troponina pare să lipsească. Organizarea fizică a elementelor aparatului contractil este net diferită de cea din mușchiul striat. Filamentele de actină sunt atașate în mare număr de așa-zii „corpi



denși". Dintre aceștia, unii se fixează pe sarcolemă, iar restul își mențin poziția în sarcoplasmă datorită unei rețele de proteine structurale care le interconectează. Printre filamentele de actină se află dispersate filamente groase miozinice. Deși numărul lor este mult redus, se presupune că ele pot realiza un număr suficient de punți transversale pentru a dezvolta o forță de contracție aproximativ egală cu cea a mușchiului striat ( $3 \text{ kg/cm}^2$ ).

### 3.7.3.2. Cuplarea excitație-contracție în mușchiul neted

Se realizează tot prin intermediul ionilor de  $\text{Ca}^{2+}$ , ca în mușchiul striat. Cum rețiculul sarcoplasmatic este mai dezvoltat în aceste fibre, majoritatea calciului necesar cuplării provine direct din mediul extracelular, pătrunzând prin canalele ionice deschise în momentul depolarizării. Volumul fibrelor fiind redus, acești ioni au acces la zonele de activare. Durata necesară atingerii concentrației de cuplare prin acest mecanism este însă mult mai mare. Perioada de latență determinată de acest proces de difuziune este de cca  $2-30 \text{ ms}$  (de 50 de ori mai mare decât în cazul mușchiului striat).

Chiar și în fibrele în care există un rețicul sarcoplasmatic moderat dezvoltat, nu există tuburi în T, iar cisternele contactează direct sarcolema. Din acest motiv, se consideră posibil ca potențialul de acțiune membranar să poată determina direct ieșirea  $\text{Ca}^{2+}$  din cisterne — mecanism mai eficient decât difuziunea transsarcolemală.

Extruzia ionilor de calciu din sarcoplasmă în vederea relaxării se realizează la nivelul sarcolemei cu ajutorul unei pompe de  $\text{Ca}^{2+}$  (ATP-ază- $\text{Ca}^{2+}$ -dependentă). Această pompă are însă o eficacitate mult redusă în comparație cu pompa de  $\text{Ca}^{2+}$  din pereții cisternelor RS. Din acest motiv, concentrația de  $\text{Ca}^{2+}$  liber scade lent și durata contracției este adesea de ordinul secundelor (în mușchiul striat este de ordinul zecilor de milisecunde).

### 3.7.3.3. Mecanismul glisant în contracția mușchiului neted

Datorită absenței unui complex troponinic eficient, creșterea concentrației calciului liber sarcoplasmatic inițiază contracția printr-un mecanism diferit de cel descris mai sus în cazul mușchiului striat scheletic.

Ionii de calciu liber acumulați în sarcoplasmă datorită stimulării se fixează pe o proteină specifică, numită calmodulină, similară cu troponina C din mușchiul scheletic. Calmodulina se leagă cu sau activează una dintre subunitățile polipeptidice uscate de capului polar miozinic. Această subunitate — kinază miozinică — activează la rândul ei ATP-aza miozinică. Aceasta determină hidroliza ATP, cicluri de formare-desfacere a punților transversale acto-miozinice și glisarea, ca în cazul mușchiului striat. Fenomenele descrise se desfășoară cu viteză redusă, ceea ce explică lentoarea contracției mușchiului neted în comparație cu cel striat.

## 4. SISTEME DE REGLARE ȘI CONTROL LA NIVEL CELULAR

Cele aproximativ 75 trilioane de celule ale corpului uman, cu structură și funcții înalt diferențiate, sunt supuse unui permanent reglaj și control cibernetic, începând cu sistemul de reglare și control genetic de la nivel intracelular și sfârșind cu autoreglarea marilor funcții ale organismului. Corpul uman dispune de câteva mii de asemenea sisteme de reglare și control, asigurând structura funcțională normală a diverselor țesuturi și organe, constanța mediului intern și adaptarea funcțiilor somato-vegetative în condițiile variabile impuse de mediul extern. Conceptul constanței mediului intern, fundamentat de Cl. Bernard (1852) și confirmat de progresele ulterioare ale fiziologiei, a fost dezvoltat de Cannon sub denumirea de homeostazie.

Prin homeostazie se înțelege capacitatea organismului de a-și menține în limite normale constantele umorale și funcțiile vitale, indiferent de variațiile mediului înconjurător.

### 4.1. TIPURI DE REGLARE ȘI CONTROL

Mecanismele homeostazice de autoreglare și menținere în anumite limite a compoziției mediului intern pot fi de natură fizico-chimică, enzimatică, hormonală sau nervoasă. Ca exemple pot fi date: echilibrul acido-bazic, realizat prin mecanisme fizico-chimice, raportul echilibrat între factorii enzimatici coagulanți și fibrinolitici care asigură incoagulabilitatea sângelui circulant sau reglarea neuro-hormonală a concentrației glucozei, aminoacizilor, lipidelor, ionilor și apoi în spațiile intra-și extracelulare. Celulele trăiesc, cresc și-și îndeplinesc funcțiile specifice numai în prezența unor cantități adecvate ale acestora și, la rândul lor, participă la menținerea în limite constante a unora dintre constituenții mediului intern. Același lucru este valabil în cazul țesuturilor și organelor, ca beneficiare și participante la menținerea echilibrelor homeostazice. Unele sisteme de control operează la nivelul unuiu sau mai multor organe efectoare pentru a asigura o anumită funcție, în timp ce altele acționează asupra întregului organism, controlând și reglând relațiile dintre organe. Rinichii, de exemplu, reglează concentrația ionilor de hidrogen, sodiu, potasiu, fosfat, bicarbonat și a altor constituenți ai lichidelor extracelulare. Sistemul respirator, din contră, operând în asociere cu sistemul nervos și aparatul circulator, asigură schimburile gazoase dintre organism și mediul înconjurător.



Homeostazia oxigenului este asigurată de concentrația acestuia în sânge, dependentă la rândul său atât de conținutul în eritropoietină, formatoare de hemoglobină ca sistem transportor de oxigen la țesuturi, cât și de concentrația în dioxid de carbon, ca stimulant al centrilor respiratori. În cazul aparatului circulator, autoreglarea este sub controlul predominant al zonelor reflexogene de la nivelul bifurcației carotidelor și arcului aortic, bogate în baroreceptori sensibili la distensie și variații de presiune. Excitantul fiziologic este presiunea cu care sângele circula la nivelul zonelor respective, influențând prin intermediul nervilor depresori tonusul centrilor vasomotori.

#### 4.1.1. CONTROLUL GENETIC ȘI BIOCHIMIC CELULAR

La nivelul celular există două principale modalități de reglare și control. Una dintre acestea este *reglarea genetică*, prin care activitatea genelor apare controlată de propria lor activitate. Controlul funcției genetice se realizează fie prin represia sau activarea unor gene structurale de către proteina repressoare sau activatoare sintetizată la nivelul operonului în vederea diferențierii celulare, fie prin reglarea sintezei de diferite substanțe chimice intracelulare, în funcție de necesitățile plastice sau funcționale ale celulei respective. Detaliile acestor două modalități de reglare și control genetic constituie obiectul cercetărilor de mare actualitate din domeniul geneticii moleculare.

Cea de-a doua modalitate de autoreglare și control celular este reprezentată de *reglarea activității enzimatică*. Aceasta se poate realiza în sens activator sau inhibitor (fig. 70).

Activarea enzimatică se exercită asupra enzimelor inactive sau inactivate de către unele substanțe inhibitoare. Ca exemplu poate fi dată acțiunea stimulantă a cAMP asupra sistemului enzimatic glicogenolitic, în vederea eliberării glucozei și formării de ATP. Când ATP scade în celulă, conținutul în cAMP crește, determinând activarea fosforilazei și depolimerizarea glicogenului, urmată de eliberarea și degradarea glucozei însoțită de refacerea ATP. Un alt exemplu îl constituie activarea enzimelor implicate în sinteza purinelor și pirimidinelor. Acestea fiind necesare în cantități aproximativ egale la formarea de ADN și ARN, excesul de purine inhibă enzimele care participă la sinteza de noi pu-

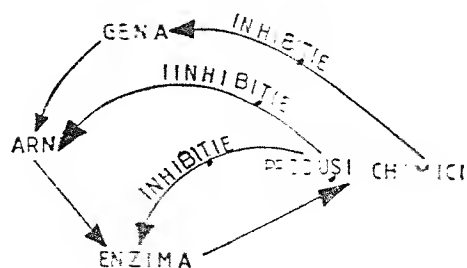


Fig. 70. Inhibarea activității enzimatică de către produșii chimici de reacție.

rine și activează biosinteza de pirimidine. Efecte inverse au loc în prezența pirimidinelor în exces. În timp ce-și inhibă propria sinteză, acestea activează enzimele formatoare de purine. În felul acesta, se realizează o stimulare reciprocă și continuă între cele două substanțe indispensabile sintezei de acizi nucleici.

La rândul său, inhibarea enzimatică se produce sub influența substanțelor formate cu ajutorul enzimelor respective. Aproape totdeauna produsul sintetizat acționează în sens inhibitor asupra primei enzime participante la procesul de biosinteză. Prin acest mecanism sunt controlate concentrațiile intracelulare de purine, pirimidine, vitamine etc.

În general, reglarea enzimatică monitorizează compoziția chimică a celulei și face corecțiile necesare în funcție de necesități. La mecanismele de control intracelular se poate adăuga activarea sau inhibarea acestora de către hormoni locali sau generali, implicați în creștere, reproducere etc.

#### 4.1.2. CARACTERISTICILE SISTEMELOR DE CONTROL BIOLOGIC

Majoritatea sistemelor de control acționează prin reacții corectoare de sens negativ sau pozitiv în vederea restabilirii și menținerii echilibrului homeostazice. Asemenea reacții sunt posibile întrucât sistemele de reglare și control biologic sunt constituite, ca și cele tehnice cu reglaj automat, din elemente componente conectate în interacțiune, care asigură controlul intrării informațiilor specifice (chimice, mecanice, electrice etc.) de către ieșirea variabilă și care, ca efect al controlului, tinde să devină constantă. În limbaj cibernetic, acestea sunt denumite sisteme buclate de comandă și control în circuit închis cu acțiune inversă (*feed-back*), pozitivă sau negativă, formate din mărimea comandată (sistem controlat), centrul de comandă (sistem de control) și conexiunea inversă (afereție inversă) ce asigură retroacțiunea și corectarea răspunsului. În condițiile organismului întreg, orice deviere în plus sau în minus pune în stare de funcțiune unul sau mai multe sisteme de autoreglare și control, în vederea restabilirii echilibrului și revenirii la normal prin reacții de *feed-back* negativ. Prin astfel de mecanisme se realizează autoreglarea tuturor funcțiilor somato-vegetative ale organismului, așa cum se va vedea în capitolele următoare.

Când reacțiile inverse duc la agravarea dezechilibrului creat de factorul perturbator, suntem în prezența reacțiilor de *feed-back* pozitiv. Favorizând instalarea unui cerc vicios, acestea pot determina stări patologice de diferite grade.

La nivel celular, semnalele stabile emise de ADN, ca sistem de comandă și control, asigură reglarea optimă a mărimii comandate, respectiv a sintezei de proteine. Sub influența radiațiilor ionizante, substanțelor cancerigene, virusurilor, iritantelor etc. pot apărea mutații ale unor gene celulare, care, pierzându-și capacitatea de reglare și control cibernetic, devin gene oncogene.

## 5. MEDIUL INTERN

Mediul intern este mediul lichidian în care se desfășoară procesele fizico-chimice și biologice celulare caracteristice materiei vii. Folosit inițial de Cl. Bernard (1856) pentru a sublinia importanța sângelui și plasmei interstițiale ca principalele punți de legătură între celule și mediul extern, termenul a fost extins ulterior la toate umorile organismului [limfă, LCR, umoare apoasă, lichidele seroaselor (peritoneală, pleurală și pericardică, sinoviale etc.)]. În felul acesta, noțiunea de mediu intern cuprinde în prezent totalitatea lichidelor care asigură transportul de gaze și substanțe nutritive, consumul lor și depurarea celor aproximativ 100 trilioane de celule ale organismului uman de produșii toxici rezultați din combustiiile tisulare.

Constanța mediului intern, intuită de Cl. Bernard (1858) ca una din condițiile obligatorii ale normalității, poartă numele de homeostazie (Cannon, 1932). Diversele țesuturi și organe nu numai că beneficiază, ci și participă la realizarea și menținerea echilibrelor homeostazice. Astfel, în timp ce tubul digestiv asigură aportul de principii alimentare iar plămânii satisfac necesitățile variabile de oxigen, rinichii mențin constantă concentrația electroliților din celule și umori, cu participarea obligatorie a sistemului circulator ca punte de legătură între organele de absorbție și excreție, pe de o parte, și țesuturile beneficiare, pe de alta. Maniera prin care principalele organe și sisteme realizează constanța mediului intern va fi discutată în capitolele respective de fiziologie.

Componenta dominantă atât a materiei vii, cât și a tuturor umorilor fiind apa, într-un prim moment vor fi expuse sumar datele elementare privind distribuția și rolul ei în organism.

### 5.1. APA ÎN ORGANISM

Ca principală componentă a materiei vii și a umorilor organismului, apa îndeplinește o serie de funcții complexe. Fiind un constituent indispensabil al materiei vii, ea face oficiul de solvent al substanțelor organice și anorganice. Apa este pivotul majorității proceselor de absorbție și excreție și reprezintă, în același timp, mediul în care se desfășoară procesele de biosinteză și biodegradare caracteristice organismelor vii. Prin calitățile sale fizice (căldura specifică și de evaporare mare), ea asigură desfășurarea normală a mecanismelor homeostazice, făcând po-

sibilă supraviețuirea organismului într-un mediu continuu variabil și adesea agresiv. Detalierea acestor funcții va fi reluată în cadrul capitolelor ulterioare.

### 5.1.1. REPARTIȚIA APEI ÎN ORGANISM

Conținutul în apă al organismului uman adult variază între 56—60%, ceea ce reprezintă 40—42 de litri pentru un subiect de 70 kg. Acest volum se repartizează în două mari sectoare: *intracelular* și *extracelular* (fig. 71).

Apa intracelulară intră sub formă legată în constituția diferitelor structuri celulare și îndeplinește, sub formă liberă, rolul de mediu de dispersie în citoplasmă; reprezintă aproximativ 40% din greutatea corporală (28 de litri la un adult de 70 kg).

Apa extracelulară, repartizată în compartimentele descrise mai sus sub genericul de mediu intern, reprezintă aproximativ 20% din greutatea organismului (14 litri la un adult de 70 kg). Acest volum de apă ocupă atât spațiul intercelular (*interstițial*), cât și spațiul intravascular.

Apa din spațiul interstițial reprezintă constituenții de bază ai plasmelor interstițiale, mediul cu care colonile celulare se află în contact direct și fără de care viața și reactivitatea celulară nu sunt posibile; reprezintă 16% din greutatea corporală (11—12 litri la un adult de 70 kg). Spațiul interstițial, reprezentând o importantă componentă a mediului extracelular, poate fi considerat un adevărat organ de translocare în care concentrația constantă a unei substanțe este dată de raportul dintre intrarea și eliminarea (*clearance*-ul) substanței în cauză.

Spațiul interstițial este format din trei faze:

a) faza fluidă, reprezentată de apă și substanțele micromoleculare adesea dissociate;

b) faza macromoleculare fluide, reprezentată mai ales de proteine serice a căror concentrație reprezintă aproximativ 30—80% din con-

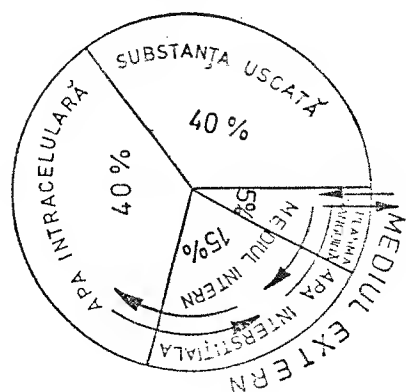


Fig. 71. Repartiție procentuală a apei în organism.

trația lor plasmatică și care, datorită impermeanței lor prin membrana capilară, determină presiunea oncotică (coloidosmotică) caracteristică spațiului interstițial (4,5 mm coloană Hg);

c) matricea spațiului interstițial este formată din lanțuri lungi protidice și polizaharidice de diferite forme, dimensiuni și tipuri (de exemplu, acidul hialuronic).

Apa extracelulară repartizată în compartimentul intravascular formează plasma sanguină. Reprezintă aproximativ 4% din greutatea corpului (cca 2,8 litri la un adult de 70 kg). Prin circulația sa, constituie sistemul esențial de legătură dintre mediul intern și cel extern. Tot în compartimentul extracelular sunt incluse lichidele zise transcelulare. Aceste lichide sunt localizate în seroase, sinoviale, umori, secreții și reprezintă sub 1% din greutatea corpului (cca 0,5 litri la adultul de 70 kg).

Conținutul în apă al organismului este departe de a fi uniform repartizat. El depinde de sex, vârstă, starea de nutriție a organismului,

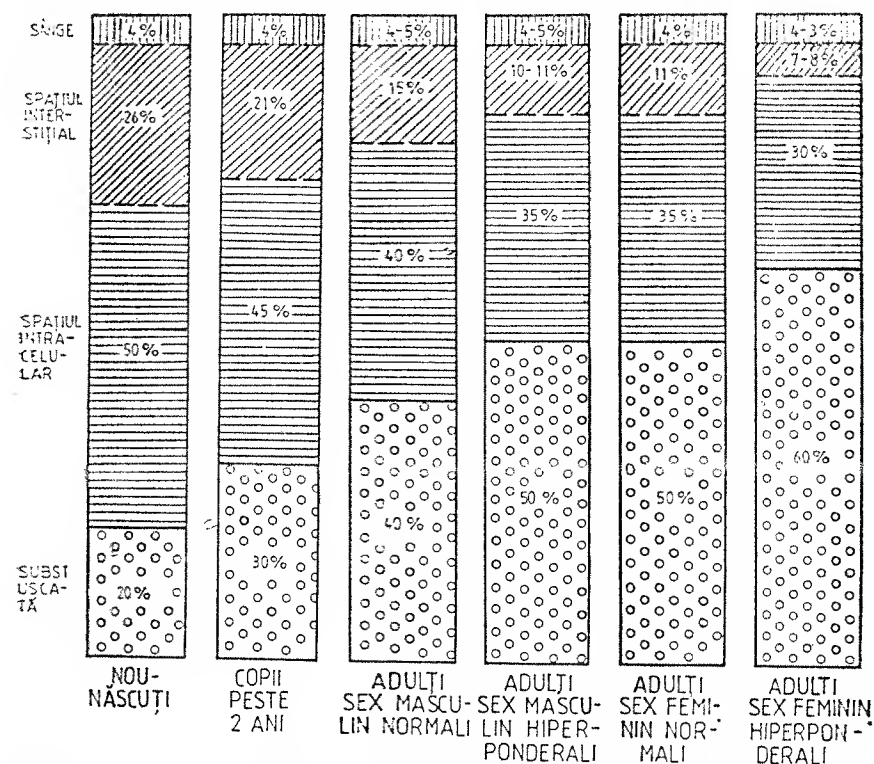


Fig. 72. Repartiție procentuală a apei în organism în funcție de vârstă, sex și conținut apos.

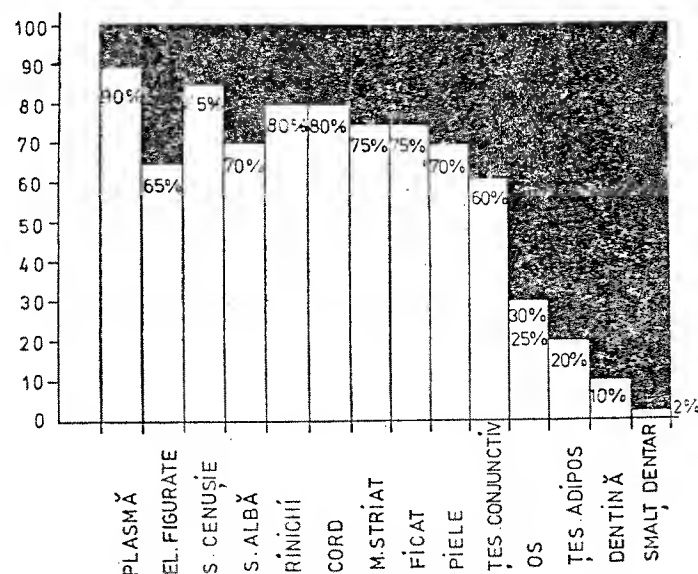


Fig. 73. Conținutul procentual de apă în diverse organe și țesuturi.

organul, țesutul sau sistemul luat în considerație. La sexul feminin conținutul în apă este mai redus (55%) decât la bărbați (60%). Cantitatea de apă scade odată cu înaintarea în vârstă (fig. 72).

Obezitatea, prin excesul de țesut gras hidrofob, se însoțește de o reducere a proporției de apă. Cea mai mare proporție de apă se află la nivelul plasmelor sanguine (90%), în timp ce țesutul adipos conține doar 20% iar smalțul dentar doar 0.2% (fig. 73).

Musculatura scheletică conține aproximativ 1/2 din cantitatea totală de apă din organism, pielea aproximativ 1/5, iar sângele doar 1/10.

### 5.1.2. DEPLASAREA APEI ÎN ORGANISM

În calitate de component fluid principal al organismului, apa se află într-o continuă deplasare, antrenând odată cu ea micro- sau macromoleculele necesare activității organismului sau rezultând din aceasta. Deplasarea apei, dintr-un compartiment în altul al mediului intern, realizează unitatea umorală a organismului. Această deplasare presupune depășirea unor bariere de permeabilitate, reprezentate de membranele celulare și epiteliale ce delimitează compartimentele menționate. Mișcarea apei prin aceste bariere este guvernată, în majoritatea cazurilor, de legile hidrodinamicii. Presiunile hidrostatică, osmotică și coloidosmotică, dictate de conținutul în electroliți și substanțe macromoleculare sunt factori ce de-

termină sensul deplasării apei între diversele compartimente ale organismului. Este de subliniat faptul că mobilitatea apei variază în funcție de bariera ce trebuie traversată. Dacă deplasările la nivel de perete capilar, între plasma sanguină și cea interstițială, se desfășoară nestânjenit, membranele celulare conferă un oarecare grad de autonomie compartimentului intracelular.

Detalierea mecanismelor ce determină deplasarea apei între compartimentele mediului intern se va realiza în capitolele de fiziologie a sângelui, a circulației și a excreției renale.

### 5.1.3. ECHILIBRUL HIDRIC AL ORGANISMULUI

Constanța volumului de apă din organism rezultă din echilibrul ce se realizează între aportul și eliminarea de apă (tabelul XV).

TABELUL XV

Aportul și eliminarea de apă în 24 h

Aport de apă	ml/24 h	Eliminare de apă	ml/24 h
Apă și alte lichide	500—1500	Urină	600—1600
Apă din alimente	800—1000	Evaporare (plămâni, transpirație, perspirație)	850—1200
Apă endogenă (din oxidări)	200—400	Materii fecale	50—200
Total	1500—2900	Total	1500—3000

Aportul de apă, realizat mai cu seamă din surse exogene, este controlat prin senzația de sete. Eliminarea de apă pe calea evaporării, dar mai ales prin urină, este controlată prin mecanismele filtrării glomerulare și sistemele neuro-umorale de reglare a reabsorbției tubulare, ce vor fi detaliate în cadrul fiziologiei aparatului excretor.

Reduceri minime ale conținutului hidric (sub 1%) declanșează setea și ingestia consecutivă de apă, diminuând simultan și eliminarea de lichide. Încărcarea cu apă a organismului acționează în sens contrar, diminuând ingestia și măbind diureza (fig. 74).

Ambele reacții compensatoare se produc cu participarea centrilor setei din hipotalamusul lateral, pe de o parte, și a hormonilor antidiuretici și aldosteron, implicați în reglarea hidroelectrolitică, pe de altă parte. Eliberarea lor este determinată de variațiile osmolarității și volumelor lichidiene extra- și intracelulare induse fie de ingestia exagerată sau redusă de apă și săruri, fie de pierderile mari lichidiene prin diureză, diaree, vărsături sau transpirații.

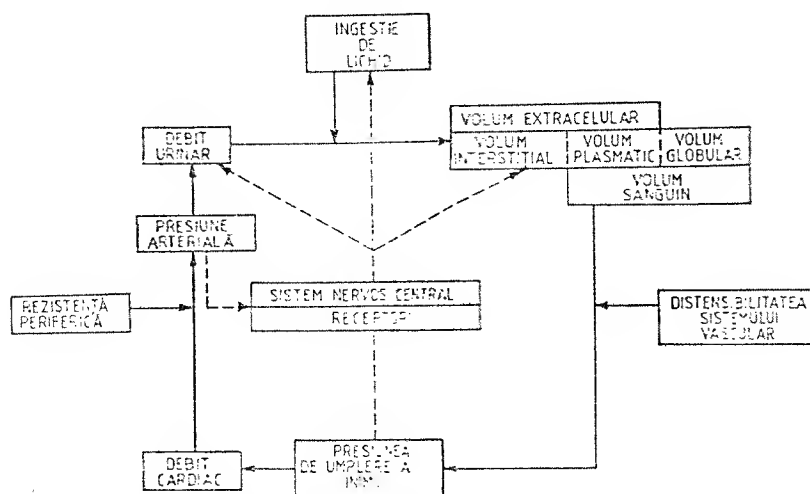


Fig. 74. Reglarea volumelor extracelular și plasmatic în funcție de ingestia de lichide.

Reacții neuro-endocrine similare pot apărea după administrare intravenoasă de soluții hiper- sau hipotone. În general, hiperosmoza provocată de pierderile mari lichidiene, de ingestia insuficientă de apă sau exagerată de sare se însoțește de uscăciunea mucoasei bucale, apariția senzației de sete și ingestia de apă, dublată de stimularea secreției de ADH, în vederea activării resorbției tubulare de apă, ca principalele modalități de restabilire a echilibrului hidric.

Scăderea presiunii osmotice determinată de ingestia crescută de lichide sau insuficientă de săruri, din contră, reduce secreția de ADH, concomitent cu eliberarea crescută de aldosteron, pentru a asigura eliminarea excesului de apă și reținerea sodiului în organism.

La rândul lor, modificările volumice întregesc reacțiile neuro-endocrine provocate de hipo- sau hiperosmoză, cu descărcări compensatoare de factor natriuretic atrial și prostaglandine renale cu rol reglator asupra activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron, la nivelul tubilor renali. Atât factorul natriuretic atrial, cât și prostaglandinele cresc excreția tubulară de sodiu și apă prin mecanisme diferite. În timp ce factorul natriuretic atrial eliberează sub influența distensiei auriculare inhibă secreția de renină și formarea de angiotensină aldosterono-eliberatoare, prostaglandinele provoacă natriureză și kaliureză prin mecanismul direct al vasodilatației de la nivelul zonei medulare renale. Efectele natriuretice astfel realizate contribuie, alături de inhibarea ingestiei de lichide și secreției de ADH și aldosteron, la excreția renală crescută de sodiu și apă din timpul hipervolemiei. Reacții inverse de scădere a

secreției de factor natriuretic atrial dublate de activarea secreției de ADH și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron se produc în caz de hipovolemie, cu răsunetul corespunzător hidroelectrolitic. În felul acesta, atât variațiile presiunii osmotice, cât și cele volumice sunt urmate de reacții neuro-endocrine compensatoare, de restabilire și menținere a echilibrului hidric în limite normale.

Echilibrul hidric reprezintă un factor decisiv în homeostazia generală a organismului. Existența unui volum constant de apă asigură izotonia (presiunea osmotică constantă de 300 mOsm/l sau 7,6 atm) și izoionia (egalitatea dintre suma sarcinilor pozitive cu cele negative, de cca 155 mEq l cationi și, respectiv, anioni). Ambele proprietăți sunt caracteristici de bază ale mediului intern.

#### 5.1.4. PERTURBĂRI ALE ECHILIBRULUI HIDRIC

Modificările echilibrului hidric pot îmbrăca fie forma unui bilanț negativ (deshidratare), fie cea a unui bilanț pozitiv (hiperhidratare). În funcție de compartimentul interesat, deshidrările și hiperhidrările pot fi extracelulare, celulare sau globale.

*Deshidrările extracelulare* sunt legate, de obicei, de pierderea sodiului plasmatic (regim alimentar cu restricție sodată, vărsături, diaree, fistule intestinale, transpirații profuze, nefroză, insuficiența corticosuprarenealei etc.). Reducerea presiunii osmotice favorizează eliminarea apei din mediul extracelular.

*Deshidrările predominant celulare* apar în febră și în retențiile sodate (hiperaldosteronism).

*Deshidrările globale* apar în suprimarea ingestiei de lichide sau eliminările masive de apă (diabet insipid).

*Hiperhidrările extracelulare* pot fi normotone (când se rețin simultan apa și sodiul), hipotone (când este vorba de o încărcare predominant apoasă) sau hipertone (când încărcarea este predominant sodată).

*Hiperhidratarea celulară* este, de obicei, de tip mixt, cuplată cu o deshidratare extracelulară.

*Hiperhidratarea globală* are aspectul unei adevărate intoxicații cu apă.

Se descriu și tulburări mixte, cum ar fi, de exemplu, cazul retenției sodate, în care hiperhidratarea extracelulară este cuplată cu o deshidratare celulară. În deficitul sodat, deshidratarea extracelulară este însoțită frecvent de o hiperhidratare intracelulară.

#### 5.1.5. MASURAREA DISTRIBUȚIEI APEI ÎN ORGANISM

Cunșterea cantității de apă din organism, precum și a variațiilor sale în sensul hiperhidratării sau al deshidratării, reprezintă un element important de diagnostic, atitudine terapeutică și prognostic. Cântărirea zilnică sau stabilirea bilanțului hidric (ingestie/excreție) aduc informații importante cu privire la echilibrul hidric al pacientului. Date mult mai

precise și, prin aceasta, mai utile aduc însă tehnicile de determinare a spațiilor hidrice din organism.

Determinarea spațiilor hidrice se realizează în principiu prin *metoda diluției*. Se injectează într-unul dintre compartimentele hidrice o cantitate de substanță (Q). După un interval de timp necesar difuziunii uniforme a substanței se determină concentrația realizată (C) în volumul dat (V). Din relația:

$$C = \frac{Q}{V} \quad (1)$$

rezultă că:

$$V = \frac{Q}{C} \quad (2)$$

**Substanțe.** Pentru a putea fi utilizată în astfel de determinări, o substanță trebuie să îndeplinească o serie de condiții generale, și anume: să fie inocuă; să difuzeze uniform în spațiul măsurat; să fie inertă din punct de vedere metabolic; să nu aibă un echivalent endogen; să nu modifice presiunea osmotică; să nu se fixeze pe elementele figurate din sânge, pe alte celule sau pe albumine; să poată fi determinată cantitativ.

În afara acestor condiții, o substanță utilizată trebuie să rămână un timp suficient în interiorul compartimentului respectiv fără a difuza în afara sa. Datorită acestui fapt, pentru determinarea spațiului intravascular se folosesc substanțe cu moleculă mare ce nu traversează membrana capilară, în timp ce pentru determinarea spațiului extracelular trebuie folosite substanțe cu dimensiuni moleculare suficient de reduse pentru a traversa membrana capilară, dar nu și pe cea celulară. Pentru spațiul hidric total se vor utiliza substanțe micromoleculare difuzibile prin ambele membrane.

a) **Determinarea spațiului intravascular.** Spațiul intravascular total (volemia) este alcătuit din două volume distincte: volumul plasmatic (VP) și volumul globular (VG). Volumul globular (VG) reprezintă aproximativ 45% din volumul total de sânge. Acest volum procentual eritrocitar, numit și hematocrit (Ht), se determină prin centrifugare. Din sângele venos, recoltat pe cristale de amestec anticoagulant de oxalați sau pe heparină, se încearcă, cu ajutorul unei pipete Pasteur, tuburile gradate Winthrope, cu lumen foarte îngust. După centrifugare standard, de 30 de minute la 3 000 r/m, repetată până în momentul în care nivelul sedimentului nu se mai modifică, se citește direct la limita inferioară a stratului cenușiu de leucocite volumul procentual al masei hematice sedimentate. Valoarea obținută se consideră a fi egală cu hematocritul, cu toate că, de fapt, stratul hematocit mai conține circa 3—8% plasmă interstițială. Hematocritul venos, astfel determinat și utilizat curent în laborator ca măsură a cantității de hematii din sânge, este în general mai redus față de hematocritul arterial, reprezentând cam 91% din hematocritul somatic (hematocrit venos = hematocrit somatic  $\times 0,91$ ).

Valorile normale ale hematocritului variază la adulți în funcție de sex (46,5  $\pm$  5% la bărbați și 42—5% la femei). Variații fiziologice mai

apar și în funcție de vârstă. Nou-născuții, cu poliglobulia caracteristică vârstei, au un hematocrit de 56%, în timp ce la vârsta copilăriei apar oscilații între 35 și 45%. Variații fiziologice în sensul creșterii se întâlnesc și în poliglobulia de altitudine. În condițiile unor stări patologice, cum ar fi anemiile, hematocritul scade, în timp ce poliglobuliile din tuberculoză sau alte boli respiratorii cronice determină creșteri ale indicatorului. Șocul, prin fenomenele de hemoconcentrație, se însoțește de creșteri ale hematocritului.

**Determinarea volumului plasmatic (VP).** Substanțe utilizate: coloranți (roșu de Congo, albastru Evans), albumină marcată cu  $^{131}\text{I}$  (RISA), substanțe macromoleculare (polivinilpirolidon — PVP).

Tehnică: se injectează i.v. o cantitate cunoscută de substanță (de exemplu, albastru Evans 1—3 ml soluție 0,5% sau RISA 10—15  $\mu\text{Ci}$ ), se așteaptă 10 minute, se recoltează din altă venă 5 ml de sânge. În plasma probei se determină concentrația substanței:

$$VP = \frac{Q}{C} \quad (3)$$

**Determinarea volumului globular (VG).** Metode directe: se injectează izotopi hematotropi ( $^{55}\text{Fe}$ ,  $^{42}\text{K}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ) sau un număr cunoscut de hematii marcate cu izotopi ori de hematii compatibile, dar de grup diferit. Ulterior se află diluția și se calculează ca mai sus.

Metode indirecte: prin caleul, utilizând relația:

$$VG = \frac{VP \times Ht}{100 - Ht} \quad (4)$$

**Determinarea volumului total (volemia) (VT).** Metode directe: suma volumelor plasmatic și globular determinate direct:

$$VT = VP + VG \quad (5)$$

Metode indirecte: se poate calcula volemia cunoscând valoarea hematocritului și a volumului plasmatic determinate direct:

$$VT = \frac{VP}{100 - Ht} \cdot 100 \quad (6)$$

b) **Determinarea spațiului extracelular.** Substanțe: tiocianat de sodiu, inulină, manitol,  $^{24}\text{Na}$ ,  $^{35}\text{Cl}$  etc.

Tehnică: se injectează i.v. 10 ml soluție tiocianat 1N. După 60 de minute se recoltează probe de sânge și se determină concentrația.

c) **Determinarea spațiului hidric total.** Substanțe: antipirină, uree, sulfamidă, apă grea sau tritiată.

Tehnică: se injectează 0,1 ml/kg antipirină soluție 10%. La 2, 3 și 4 ore se recoltează probe de sânge, determinându-se concentrația.

d) **Determinarea spațiului interstițial.** Metodă indirectă: spațiul interstițial = spațiul extracelular — VP. (7)

e) **Determinarea spațiului intracelular.** Metodă indirectă: spațiul intracelular = spațiul total — spațiul extracelular.



## 5.2. SÂNGELE

Sângele reprezintă un țesut lichid circulant, format din elemente figurate suspendate în plasmă. În calitate de compartiment extracelular conținând plasma sanguină, are, în ciuda volumului său relativ redus, o deosebită importanță funcțională.

Prin cei 5,5 litri de sânge, conținut în medie de organismul adult, se realizează toate sau aproape toate schimburile cu rol nutritiv și de epurare între organism și mediul extern.

În condiții de repaus, aproape jumătate din masa sanguină totală (40—45%) se află cantonată la diverse niveluri, în viscere și plexurile subpapilare, unde circulația extrem de lent, fiind momentan scoasă în afara circulației active. Este vorba de sângele numit stagnant sau de rezervă.

Volumul sanguin total, de 5—5,5 litri, reprezintă aproximativ 1/13—1/14 (6,9—7,4%) din greutatea corporală, ceea ce corespunde la 55—70 g/kg corp, sau într-o exprimare mai riguroasă funcțională, la circa 2,5—3,2 litri/m<sup>2</sup> suprafață corporală (trebuințele energetice ale organismului sunt condiționate în primul rând de suprafața sa și nu de greutatea propriu-zisă). Din această cantitate, un volum de aproximativ 3,5 litri (55%) este reprezentat de plasmă, restul de 1,5—2 litri fiind ocupat de elementele figurate (45% — hematocrit).

Această apreciere volumetrică a proporției elementelor figurate din sângele total este considerată în prezent unul dintre cele mai sigure criterii de apreciere a normalității conținutului în hematii (mai sigur decât număratoarea pe lamă).

Determinarea hematocritului și a volumului sanguin total au fost deja prezentate (vezi mai sus).

Masa sanguină variază în funcție de starea fiziologică a organismului. La bărbați, volumul sanguin este cu 10% mai mare față de femei, mai ales pe seama unui volum hematic crescut. Volemia crește în cazul efortului fizic, al temperaturii ambiante crescute, la altitudine, în cursul unor emoții puternice, în jumătatea a doua a sarcinii. Variațiile volemiei\* în condiții fiziologice au loc nu numai pe seama creșterii volumului total, ci și pe seama redistribuirii sângelui între diversele sectoare. Se știe că, în mod normal, mușchiul conține cam 40% din volumul sanguin, pielea 30%, viscerele 25%, coronarele 5%. Efortul fizic determină creșteri mari ale volumului sanguin din segmentele active, cu reducerea în consecință a rezervelor din restul organismului. Se știe, de

\* Importanța volemiei (volum sanguin total) în menținerea homeostaziei organismului a determinat și numeroase încercări de măsurare. Încă de la jumătatea secolului trecut, Welcker utilizează pentru prima dată o metodă directă de determinare a masei sanguine totale, constând din sângerarea totală urmată de stoarcerea și spălarea cu ser fiziologic. Volumul total de sânge era dedus prin compararea colorimetrică a lichidului obținut la sfârșitul manevrei, cu o probă de sânge inițial. Ceva mai târziu, Bischoff utilizează metoda pe criminalii condamnați la moarte prin decapitare. Aceste metode directe, inaplicabile în practica medicală, nu prezintă decât un interes istoric.

exemplu, că efortul digestiv este un factor ce influențează negativ activitatea fizică și cerebrală, prin reducerea aportului de sânge în aceste sectoare. Volemia poate crește temporar și în urma unor ingestii masive de apă și săruri minerale sau a unor transfuzii rapide. În condiții patologice, variațiile volemiei sunt deosebit de importante și frecvente. Se întâlnesc hipervolemii prin creșterea volumului globular în policitemia esențială (veră) sau secundară (tuberculoză). Hipervolemii prin creșterea volumului plasmatic apar în ciroza hepatică, hiperaldosteronism. Hipervolemiiile cu interesarea ambelor compartimente se întâlnesc în hipertiroidism, leucemii.

Hipovolemiiile patologice apar în urma scăderii volumului plasmatic, în vărsături și diaree severă, hipoproteinemie nefrotică, arsuri. Scăderea volemiei din cursul anemiilor se datorează scăderii numărului de hematii, în timp ce hemoragiile determină hipovolemii prin pierderile înregistrate în ambele compartimente sanguine. Majoritatea variațiilor masei sanguine, precum și compensarea rapidă a acestora se realizează printr-o serie de deplasări corespunzătoare ale apei dinspre compartimentul plasmatic spre compartimentul interstițial și invers. Principalul factor care condiționează aceste deplasări este existența membranei capilare, cu proprietăți de membrană semipermeabilă dializantă. Trecerea apei din vase în interstiții este sub dependența unor mecanisme tensio-osmoreglatoare locale și generale.

## 5.2.1. FUNCȚIILE SÂNGELUI

Rolul esențial al sângelui în homeostazie este subliniat de multitudinea funcțiilor pe care le realizează.

Într-o succintă și desigur incompletă enumerare, sângele are funcții: circulatorie, respiratorie, nutritivă, excretorie, de menținere a echilibrului hidroelectrolitic, de termoreglare, în protecția organismului etc.

Prin compoziția și substanțele active vehiculate, sângele participă la reglarea principalelor funcții ale organismului, asigurând totodată caracterul lor unitar.

★ a) **Funcția circulatorie.** Prin volumul și proprietățile sale fizice și chimice, sângele contribuie la menținerea și reglarea presiunii sanguine. Se știe că presiunea sanguină depinde de masa sanguină. Hipovolemia de natură hemoragică, de exemplu, reduce întoarcerea venoasă și, prin aceasta, debitul sistolic, fapt care determină scăderi importante ale presiunii arteriale, mergând până la colaps vascular. Dimpotrivă, hipervolemiiile, cum ar fi cele din ingestia masivă de apă și săruri, din sarcină, sau hipervolemiiile din mielomul multiplu (plasmocitom), aduc după ele creșteri ale presiunii arteriale.

Fără a intra în detalii ce nu-și au locul aici, trebuie menționat și rolul prezenței în sângele circulant a cataboliților specifici și nespecifici în determinarea variațiilor de presiune hidrostatică.

b) **Funcția respiratorie.** Sângele realizează transportul de gaze de la plămân la țesuturi, asigurând aportul de oxigen necesar desfășurării



normale a proceselor energetice tisulare. La nivel tisular, cedarea oxigenului este însoțită de preluarea  $\text{CO}_2$  rezultat din respirație și transportarea sa către zona de eliminare alveolo-capilară.

Transportul sanguin al gazelor se realizează în formă liberă sau fixată, atât în plasmă, cât și în hematii.

c) **Funcția excretorie.** Se realizează prin faptul că sângele este principalul, dacă nu ehiar unicul, transportor al cataboliților de la nivel tisular la nivel de organe excretore. Prin sânge se transportă, spre zonele de eliminare, urée, acid uric, amoniac, compuși cetonici, bioxid de carbon, acid lactic etc. — substanțe rezultate din metabolismul glucidic, lipidic și proteic, a căror acumulare la nivel tisular se însoțește de fenomene toxice.

d) **Funcția nutritivă.** Sângele reprezintă și principalul mijloc de legătură între țesuturi și organele de absorbție a principiilor alimentare. Prin sânge sunt vehiculate spre locul de utilizare glucoza, aminoacizii și lipidele, care asigură desfășurarea normală a metabolismului tisular.

e) **Funcția de menținere a echilibrului hidroelectrolitic.** Una dintre condițiile fundamentale ale homeostaziei organismului — menținerea echilibrului hidroelectrolitic în cele trei compartimente ale mediului intern — se realizează cu intervenția nemijlocită a sângelui. Comunicarea largă, prin cei 6 300 mm<sup>2</sup> de suprafață capilară ce se interpun între compartimentul plasmatic și cel interstițial, face ca orice modificare de compoziție a unuia să se repercuteze la nivelul celuilalt și invers. De fapt, sângele reprezintă singura posibilitate de comunicare cu exteriorul a mediului intern și, prin aceasta, principalul mijloc de menținere a echilibrului fizico-chimic ce condiționează desfășurarea normală a proceselor vitale. Se știe că acest echilibru este menținut prin mecanisme tensio-osmoreglatoare locale, reprezentate de echilibrul Starling, și generale, neuro-hormonale.

f) **Funcția de termoreglare.** Menținerea temperaturii constante a organismului — homeotermia — reprezintă un element de bază al homeostaziei generale, condiționând viteza și randamentul reacțiilor metabolice. Acționând ca element de bază în procesele de acumulare și disipare ale energiei termice, sângele joacă un rol central în termoreglare.

g) **Funcția de apărare.** Sângele reprezintă o importantă barieră în calea agresiunii antigenice. Această funcție este realizată prin intermediul unor proteine specifice (anticorpi), precum și prin intermediul elementelor figurate specializate (leucocitele).

h) **Funcția de reglare a principalelor funcții ale organismului.** Sângele intervine, prin proprietățile sale fizico-chimice și prin substanțele active conținute, în reglarea funcțiilor circulatorii, digestive, excretorii etc.

i) **Asigurarea unității organismului.** Realizând o cale de legătură directă între cele mai diferite sisteme și țesuturi, sângele reprezintă, alături de sistemul nervos, un mijloc de asigurare a simultaneității de acțiune a acestor organe și sisteme, simultaneitate ce condiționează adaptarea la condițiile mediului ambiant.

## 5.2.2. PROPRIETĂȚILE FIZICO-CHIMICE ALE SÂNGELUI

Ca orice corp din natură, sângele beneficiază de o serie de proprietăți de ordin fizic și chimic, cum ar fi culoare, densitate, temperatură, vâscozitate, pH etc., a căror constanță reprezintă adesea una dintre condițiile de menținere a homeostaziei.

**Culoarea.** Culoarea sângelui îi este conferită de prezența pigmentului respirator, a hemoglobinei din hematii. Culoarea hemoglobinei variază în funcție de starea sa chimică. La nivelul arterelor, unde hemoglobina este saturată cu oxigen 100% (19,5 volume  $\text{O}_2\%$ ), predominanța oxihemoglobinei determină culoarea roșie aprinsă a sângelui. În teritoriul venos, unde saturația în  $\text{O}_2$  abia atinge 60% din capacitatea de fixare a hemoglobinei (12,5—14%), cantitatea mare de hemoglobină redusă conferă culoarea roșie închisă sângelui venos. Diferențele de saturație în oxigen explică de altfel și diferențele de culoare dintre sângele din zonele cu circulație activă și sângele zonelor cu circulație lentă, cu grad redus de oxigenare.

**Densitatea.** Densitatea sângelui depinde de cantitatea și densitatea substanțelor solvite, precum și de numărul de elemente figurate.

Pentru determinarea densității sângelui se utilizează o serie de metode densitometrice.

Valorile normale ale densității sângelui total sunt de 1 061 la bărbați și 1 057 la femei, față de 1 027 pentru plasmă și 1 000 pentru apă. Variațiile densității sângelui pot apărea atât în condiții fiziologice, cât și în condiții patologice. Variații fiziologice apar în cursul ingestiei sau pierderii de lichide. Este de remarcat că, din acest punct de vedere, copiii prezintă o labilitate deosebită, capacitatea lor de compensare a acestor variații fiind în general redusă. Variații patologice: scăderi ale densității sângelui pot apărea în cursul hipoproteinemiei determinate de reducerea sintezei de proteine la bolnavii hepatici, de pierderile prin filtrul glomerular deteriorat la bolnavii renali, de reducerea aportului alimentar în foamea prelungită. Scăderi similare pot apărea și prin reducerea numărului de elemente figurate, ca în cazul anemiilor. Creșteri ale densității sângelui pot apărea prin hiperproteinemie — în cazul mielomului multiplu, prin creșterea numărului de elemente figurate — în cazul poliglobuliilor, în deshidratarea de diverse cauze (vărsături, diaree, transpirații profuze), în hemoconcentrările din cadrul șocului.

**Temperatura.** Temperatura sângelui variază în medie între 37,7°—38°C, cu un maximum de 40°C la nivelul hilului hepatic și un minimum de 35°C în plămân și pe scrot. Variațiile de temperatură ale sângelui din zonele profunde spre cele superficiale reprezintă exteriorizarea fenomenelor de termoreglare, prin care excesul de energie termică produs în țesuturile active este transportat la periferie și cedat mediului exterior în cantități ce depind de temperatura ambiantă (vezi termoreglarea).

**Vâscozitatea.** Și astăzi, dintre toate definițiile vâscozității, cea care exprimă cel mai bine fenomenul rămâne cea dată de Isaac Newton, după care vâscozitatea ar fi „lipsa de alunecare între straturi vecine de

fluid". Prin frecarea dintre moleculele diverselor substanțe din sânge, precum și dintre sânge și perete, sunt generate forțe de coeziune ce se opun curgerii sângelui. În felul acesta, rezistența opusă de sânge forțelor ce îl propulsează în patul vascular este direct proporțională cu vâscozitatea. Această relație face din vâscozitatea sângelui una dintre condițiile hidrodinamice de o importanță funcțională deosebită.

Valoarea vâscozității condiționează rezistența periferică și, prin aceasta, însăși presiunea arterială. În același timp, faptul că forțele de frecare dintre peretele vascular și sânge sunt mai mari decât forțele de frecare din interiorul coloanei de lichid face ca și în circulația laminară a sângelui să existe diferențe nete de viteză de deplasare. Viteza axială este mai mare decât cea parietală. Acest fapt ușurează schimburile parietale, prelungind contactul sânge-perete vascular. Este de subliniat că vâscozitatea sângelui reprezintă și unul dintre factorii excitabilității cardiace (vezi capitolul de fiziologie a circulației).

Dintre metodele de determinare a vâscozității sângelui, frecvent este utilizată compararea vitezei de deplasare a sângelui cu cea a apei în tuburi capilare. În acest scop se utilizează vâscozimetrul Hess și Oswald. *Valori:* vâscozitatea apei fiind egală cu unitatea, vâscozitatea sângelui este de 4,7 la bărbați și 4,4 la femei, cu o medie de 4,6. Prezența elementelor figurate reprezintă factorul principal în determinarea vâscozității sângelui. Vâscozitatea plasmă este de numai 1,86. *Variații:* anemiile și hemoragiile determină frecvent scăderi ale vâscozității sângelui, însoțite de fenomene de tahicardie. Creșterile vâscozității sângelui pot apărea, de exemplu, prin creșterea numărului de elemente figurate (poliglobulii, leucemii). Aceste creșteri ale vâscozității, mărind rezistența periferică, creează condiții de suprasolicitare cardiacă, care pot evolua spre insuficiență cardiacă cu decompensare.

### 5.2.3. PRESIUNEA OSMOTICĂ ȘI PRESIUNEA COLOIDOSMOTICĂ

În condițiile unei membrane semipermeabile ce separă două lichide de concentrații diferite, se știe că presiunea osmotică este acea forță, pe unitate de suprafață, care, aplicată de partea cu concentrație crescută a membranei, este suficientă pentru a împiedica difuzarea apei dinspre soluția slab concentrată, spre cea parte. Valoarea presiunii osmotice a sângelui este condiționată de concentrația substanțelor difuzibile din plasmă, fie ele dissociabile ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  etc.) sau nu (glucoză). În condiții normale, presiunea osmotică este determinată în majoritate (93%) de concentrația sodiului.

Presiunea coloidosmotică (oncotică) se poate defini ca fiind presiunea osmotică conferită sângelui de proteinele din plasmă. Ceea ce caracterizează acest parametru fizic în cazul sângelui este faptul că, pe când substanțele difuzibile pot traversa endoteliul capilar permițând echilibrarea diferențelor de presiune, în cazul proteinelor nedifuzibile echilibrarea unei diferențe de presiune între cele două compartimente nu poate avea loc decât prin circulația apei.

Determinarea presiunii osmotice se realizează în mod curent prin măsurarea unor constante fizice condiționate de această presiune, cum ar fi punctul crioscopic, presiunea de vapori, punctul de fierbere etc.

Determinarea presiunii coloidosmotice (oncotice) se realizează cu ajutorul osmometrelor. În principiu, un osmometru constă dintr-un sac de colodiu fixat la partea inferioară a unui tub gradat. Scufundând sacul în care s-a introdus plasma într-un recipient cu apă, presiunea coloidosmotică a proteinelor plasmă determină pătrunderea apei în sac. Se citește nivelul la care ajunge apa în tubul gradat.

*Valori normale* (exprimare): valoarea presiunii osmotice se exprimă în osmoli/litru sau mai frecvent în miliosmoli/litru. Un miliosmol reprezintă produsul dintre concentrația milimolară a substanței solvite și plasmă și numărul de particule pe care această substanță le eliberează prin disociere în soluție apoasă. Această exprimare subliniază faptul că presiunea osmotică a unei soluții este condiționată nu atât de concentrația și greutatea moleculară a substanței, cât de numărul de molecule. Din această cauză, în cazul sângelui, presiunea osmotică este determinată în primul rând de clorura de sodiu și nu de glucoză, cu toate că prima se află în concentrație mult mai redusă.

În condiții normale, presiunea osmotică a sângelui atinge valori de cca 285 mOsm/l, ceea ce ar corespunde unui punct crioscopic de  $-0,56^\circ\text{C}$  sau unei presiuni de 6,7 atmosfere. Valoarea normală a presiunii oncotice a plasmă este de 300—400 mm apă sau 25—28 mmHg.

Presiunile osmotică și coloidosmotică ale plasmă sanguine reprezintă un factor important în menținerea echilibrului hidroelectrolitic al organismului la nivelul tuturor compartimentelor. Acest echilibru se menține prin mecanisme tensio-osmoreglatoare locale și generale. Principalul mecanism tensio-osmoreglator local este reprezentat de echilibrul Starling care, acționând la nivelul întregului pat capilar, reglează schimburile dintre compartimentul plasmatic și cel interstițial.

### 5.2.4. ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC, REACȚIA SÂNGELUI

Plasma este o soluție apoasă de baze și acizi care disociază, eliberând ioni de hidrogen și hidroxil.

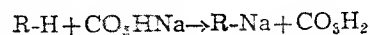
$$\text{pH} = -\log \text{C}_{\text{H}^+}$$

Neutralitatea chimică se obține la un pH de 7. În cazul plasmă, la o concentrație de ioni de hidrogen de  $10^{-7}$ , pH-ul va fi egal cu 7,4, cu variații între 7,30 și 7,42, ceea ce corespunde unei ușoare alcalinități; pH-ul intracelular este ceva mai apropiat de neutralitate, variind între 7,0 și 7,2.

Menținerea pH-ului sanguin este de o importanță deosebită pentru organism, având în vedere faptul că în cursul metabolismului rezultă mari cantități de  $\text{H}^+$  ce tind să reducă pH-ul sub limitele foarte strânse în care el este compatibil, cu desfășurarea normală a proceselor vitale.

Determinarea acestui parametru sanguin, asupra importanței căruia este inutil să insistăm, se realizează printr-o multitudine de metode, dintre care mai importante sunt:

a) *calcularea rezervei alcaline* reprezintă metoda cea mai convenabilă de investigare a echilibrului acido-bazic. În principiu, metoda constă din determinarea cantității de bicarbonat din sânge. Se știe că principalul tampon sanguin este sistemul bicarbonat/acid carbonic. Pe măsură ce în circulație sunt aruncați acizi organici sau anorganici tari, cu mare putere de disociere, sistemul intervine, transformându-i în săruri neutre și un acid organic slab — acidul carbonic. Acesta se elimină rapid pe cale respiratorie. Transformarea are loc prin utilizarea bicarbonaților din circulație:



În circulație există o cantitate de bicarbonați cunoscută sub numele de rezervă alcalină. Valoarea acesteia reprezintă capacitatea organismului de a combate tendința la acidoză și de a menține constant echilibrul acido-bazic. Între cantitatea de bicarbonați din sânge și cantitatea de acid carbonic, ambele exprimate în volume de  $CO_2$  degajate prin descompunere, există un raport constant:

$$\frac{CO_2HNa}{CO_2H_2} = \frac{60 \text{ vol. } CO_2}{3 \text{ vol. } CO_2} = 20$$

Din această relație se poate determina pH-ul sanguin:

$$pH = 6,1 + \log \frac{CO_2H^-}{CO_2} \quad (\text{Ecuația Henderson-Hasselbach})$$

Astfel, este de la sine înțeles de ce determinarea cantității de bicarbonați (rezerva alcalină) reprezintă un important indicator privind echilibrul acido-bazic și capacitatea de tamponare a organismului.

Valorile normale ale rezervei alcaline sunt de 45—50 volume  $CO_2\%$  pentru sângele venos. Din păcate, în varianta sa originală metoda este frecvent criticată pentru lipsa unei standardizări satisfăcătoare. Datorită acestui fapt se recomandă utilizarea unor variante perfecționate;

b) *metoda micro-Astrup* combinată cu utilizarea nomogramei Siggard-Andersen reprezintă cea mai precisă tehnică disponibilă actualmente pentru determinarea pH-ului sanguin. În sângele arterial sau capilar recoltat etanș se determină direct pH-ul înainte și după echilibrarea cu două presiuni diferite de  $CO_2$ . Valorile obținute permit calculul presiunii parțiale a  $CO_2$  în sângele subiectului, al rezervei tampon totale, precum și al excesului de bază. Utilizarea acestei determinări permite o ajustare fină și adecvată a eventualelor dezechilibre acido-bazice.

#### 5.2.4.1. Variațiile fiziologice ale pH-ului sanguin

Având în vedere cât de reduse sunt variațiile pH-ului sanguin în condiții normale, este lesne de înțeles de ce orice abatere de la limitele citate mai sus are un rol extrem de important pentru desfășurarea nor-

mală a proceselor biochimice din organism. Se știe că orice scădere a pH-ului sub 7,3 și a rezervei alcaline sub 40 volume  $CO_2\%$  echivalează cu intrarea organismului în acidoză. La pH 7 apare starea comatoasă, iar la 6,8 — moartea. Creșterea pH-ului peste 7,42 determină intrarea organismului în alcaloză. La pH 7,6—7,8 apare coma, iar la pH 8 survine decesul.

În condiții fiziologice există posibilitatea unor ușoare variații ale echilibrului acido-bazic, rapid compensate și fără repercusiuni asupra stării generale. Se știe că digestia gastrică, prin pierderea unei mari cantități de  $H^+$  se însoțește de alcaloză. Digestia intestinală, prin pierderile mari de bicarbonați în suc pancreatic și intestinal, determină o ușoară tendință la acidoză. În cursul nopții, reducerea schimburilor respiratorii și acumularea  $CO_2$  determină acidoza de somn, mai evidentă spre sfârșitul nopții. Vârstele tinere și foarte tinere se însoțesc de o tendință spre alcaloză; pH-ul crescut la 7,4—7,42 cu o rezervă alcalină de peste 72 volume  $CO_2\%$  favorizează anabolismul și procesele de creștere ale organismului. La vârstele înaintate, înrăutățirea condițiilor de hematoză pulmonară și de schimb tisular, alături de alte alterări generale ale metabolismului, determină o tendință la acidoză. Aceasta poate deveni importantă mai ales când se suprapune peste acidoza de somn. Astfel se explică de ce decesele bătrânilor au loc, de obicei, în primele ore ale dimineții, când organismul este pus în cele mai proaste condiții metabolice. Tendința la acidoză a organismului vârstnic poate fi privită și ca favorizând apariția mai frecventă a neoplasmului. Se știe că, după teoria lui Otto Warburg, cancerul ar fi determinat de devierea anaerobiotică a metabolismului.

Efortul fizic reprezintă o altă cauză de acidoză, datorită acumulării de cataboliți acizi și, mai ales, de acid lactic. Această acidoză de efort este nefavorabilă vârstelor tinere. Conform legii lui Peters — între creștere și alcalinitate se stabilește o proporționalitate directă. Datorită acestui fapt, până la vârsta de 16—18 ani se interzice practicarea eforturilor fizice grele și susținute. Prin acidoza provocată, aceste eforturi pot duce la fenomene de subdezvoltare fizică și chiar psihică.

#### 5.2.4.2. Mecanismele menținerii echilibrului acido-bazic

Reglarea și menținerea echilibrului acido-bazic se realizează prin mecanisme fizico-chimice ce apelează la sistemele tampon sanguine și mecanisme biologice specifice anumitor organe, cum ar fi plămânul, ficatul, rinichiul, pielea etc.

a) *Mecanisme fizico-chimice (sistemele tampon)*: se știe că cei doi termeni ai oricărui sistem tampon sunt reprezentați fie de un acid slab și sarea sa cu o bază puternică, fie de o bază slabă și sarea sa cu un acid tare. Sistemul tampon acționează în sensul reducerii amplitudinii variațiilor de pH. În prezența unui acid tare, sistemul tampon îl transformă în sarea corespunzătoare, formând cantități echivalente de acid slab. Fiind puțin disociabil, acesta determină o acidifiere a mediului mult redusă față de cea determinată de acidul tare.

În organism există cinci sisteme tampon importante, și anume: sistemul bicarbonat/acid carbonic; sistemul hemoglobină redusă/hemoglobinat de potasiu; sistemul oxihemoglobină/oxihemoglobinat de potasiu; sistemul fosfat monosodic/fosfat disodic; sistemul proteine acide/proteine alcaline.

Dintre mecanismele implicate în tamponarea excesului de sarcini acide, o importanță deosebită prezintă așa-zisul fenomen Hamburger. Acest mecanism presupune intervenția sistemului acid carbonic/bicarbonat și a sistemelor hemoglobinice în scopul transformării  $\text{CO}_2$  rezultat din arderile tisulare în bicarbonat de sodiu. Reprezentând principala posibilitate de neutralizare a acidului carbonic, precum și principala sursă de bicarbonat, fenomenul condiționează neutralizarea acizilor organici nevolatili (acid lactic, beta-oxibutiric, acetilacetic) rezultați din metabolismele intermediare. Mecanismul se bazează pe faptul că oxihemoglobina se comportă ca un acid puternic, cu capacitate mare de disociere. Prin disociere, oxihemoglobina se transformă în hemoglobină redusă, care se comportă ca un acid slab. În acest mod se realizează o variație de pH intrahematic care, prin diferențe de sarcină electrică, determină o suită de fenomene de membrană. După cum fenomenul are loc la nivel tisular sau la nivel de plămân, se vorbește despre un fenomen Hamburger direct, periferic, și un fenomen Hamburger indirect, pulmonar.

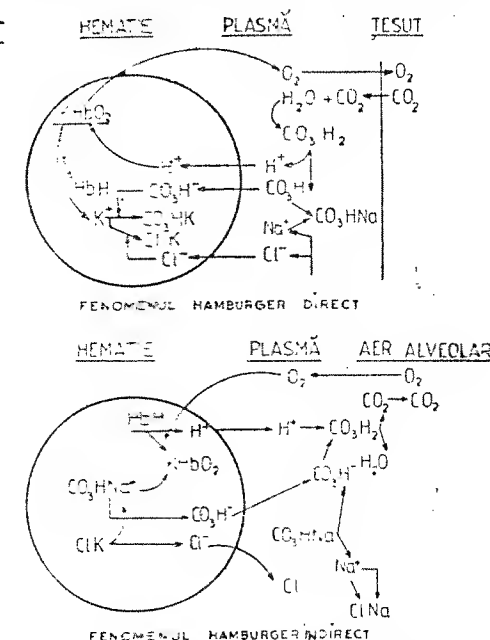
Fenomenul Hamburger direct are loc la nivel tisular (fig. 75). În plasma de la nivelul capilarelor tisulare pătrunde bioxidul de carbon rezultat din arderile tisulare. Ajuns în mediu apos, bioxidul de carbon se transformă în acid carbonic, care disociază în ioni bicarbonat și hidrogen ioni, ce tind să reducă pH-ul. La același nivel, plasma conține cantități importante de clorură de sodiu disociată.

Simultan are loc o trecere a oxigenului solvit din plasmă spre țesuturi. Scăderea presiunii parțiale a  $\text{O}_2$  alături de acidifierea determinată de bioxidul de carbon degajat, precum și de temperatura crescută favorizează, la nivelul hematiei încărcate cu oxigen, disocierea oxihemoglobinatului de potasiu (principala formă de transport a oxigenului), cu eliberare de oxigen și formarea hemoglobinatului de K.

Transformarea oxihemoglobinatului de potasiu în hemoglobinat simplu de potasiu se însoțește de creșterea pH-ului de la 6,6 la 6,8. Această variație reprezintă cauza determinantă a tuturor fenomenelor ce urmează. Creșterea pH-ului intrahematic determină atragerea hidrogen-ionilor rezultați din disocierea acidului carbonic plasmatic. Aceștia pătrund în interiorul hematiei, unde deplasează  $\text{K}^+$  din combinația cu hemoglobina și determină formarea hemoglobinei reduse. Excesul de  $\text{K}^+$  intrahematic determină deplasarea spre interior a unei părți din ionii bicarbonat și clor din plasmă.

În interiorul hematiei se formează bicarbonatul și clorura de potasiu. În același timp, în plasmă se formează bicarbonat de sodiu din ionii bicarbonat și sodiul rezultat din disocierea a noi cantități de NaCl. Formarea bicarbonaților din acid carbonic determină scăderea presiunii

Fig. 75. Fenomenul Hamburger direct, periferic, și indirect, pulmonar.



parțială a  $\text{CO}_2$  din plasmă și duce la pătrunderea a noi cantități de  $\text{CO}_2$  din țesuturi în plasmă. În ultimă instanță, se poate considera că în fenomenul Hamburger direct se realizează neutralizarea  $\text{CO}_2$  rezultat din ardere, simultan cu cedarea către țesuturi a oxigenului adus de hemoglobină. În felul acesta apar, pe de o parte, cantități de bicarbonați suficiente pentru neutralizarea acizilor tari nevolatili rezultați din metabolism iar, pe de altă parte, marea majoritate a  $\text{CO}_2$  se transportă într-o formă neutralizată spre plămâni, unde fenomenul Hamburger indirect contribuie la eliminarea sa pe cale respiratorie.

Fenomenul Hamburger indirect are loc la nivel pulmonar (vezi fig. 75). În capilarele pulmonare, presiunea parțială crescută a oxigenului din plasmă determină pătrunderea acestuia în hematie, unde formează oxihemoglobina. Deplasarea  $\text{H}^+$  determină o scădere a pH-ului de la 6,8 la 6,6. Datorită acestui fapt, hidrogenul ionic și ionii de bicarbonat ies din hematie în plasmă. La acest nivel se reface acidul carbonic, care se descompune în  $\text{CO}_2$ , difuzând spre alveolă și aer. În același timp, clorura de potasiu din hematie disociază în ioni de potasiu, ce reface oxihemoglobinatului de potasiu, și ionii de clor, care ies în plasmă, refăcând clorura de sodiu.

b) Mecanisme biologice de menținere a echilibrului acido-bazic:

— plămânii intervin în menținerea echilibrului acido-bazic prin eliminarea  $\text{CO}_2$  provenit fie din respirația tisulară, fie din tamponarea

acizilor organici nevolatili rezultați din metabolismul intermediar. Această eliminare este explozivă, de 20 de ori mai rapidă decât pătrunderea  $O_2$ . Orice reducere a eliminării prin permeabilitatea scăzută a membranei alveolo-capilare sau prin scăderea mobilității toracice duce la acidoze gazoase. Prin hiperventilație se realizează alcaloza gazoasă;

— *rinichii*: mecanismele renale sunt descrise la capitolul respectiv;  
— *pielea*, eliminând prin transpirație excesul de sarcini acide sau alcaline, reprezintă echivalentul funcțional al unui rinichi;

— *ficatul*, prin funcția proteoformatoare, ca și prin funcțiile de oxidare a acidului lactic, de sulfo- și glucuronoconjugare a cataboliților acizi, joacă un rol extrem de important în echilibrul acido-bazic al organismului;

— *tubul digestiv* reprezintă una dintre căile de eliminare a excesului de sarcini acide sau alcaline;

— *aparatură cardio-vasculară* își aduce contribuția și la acest aspect al homeostaziei generale, realizând omogenizarea și transportul sarcinilor în exces spre organele cu rol de eliminare.

#### 5.2.4.3. Variațiile patologice ale pH-ului sanguin

Cunoscând principalul mecanism de formare a rezervei alcaline, precum și faptul că pH-ul sanguin este condiționat de raportul bicarbonați/acid carbonic, devine posibilă explicarea câtorva dintre mecanismele ce determină variații fiziologice și patologice ale pH-ului sanguin. Aceste variații apar fie în sensul acidozei, fie variațiile patologice ale echilibrului acido-bazic în sensul alcalozei.

**Acidoza.** În esență, acidozele se datorează scăderii valorii raportului bicarbonat/acid carbonic din cadrul ecuației Henderson-Hasselbach. Aceste scăderi pot apărea fie prin creșterea cantității de acid carbonic, fie prin scăderea cantității de bicarbonați. Din acest punct de vedere, acidozele pot fi gazoase sau negazoase.

— *Acidozele gazoase* apar prin acumularea  $CO_2$  în circulație. Se întâlnesc în afecțiunile respiratorii, cu reducerea suprafeței de schimb alveolo-capilare (fibroze, bronhopneumonii). Apar, de asemenea, în afecțiuni ce se repercutează asupra dinamicii respiratorii. În cazul obezității, reducerea excursiei toracice scade posibilitatea eliminării de  $CO_2$ . O situație similară este și cea din cazul acidozei de somn.

— *Acidozele negazoase* sunt scăderi ale rezervei alcaline ce apar prin eliminarea excesivă de bicarbonați (transpirații profuze, vărsături incoercibile, diaree, insuficiență renală, fistulă biliară). În aceeași direcție acționează și consumul excesiv de bicarbonați, cu scopul de a neutraliza acizii produși în cantități mari (diabet, efort fizic).

**Alcaloza.** Poate fi gazoasă sau negazoasă (metabolică).

— *Alcalozele gazoase* apar în hiperventilațiile pulmonare, când se produc eliminări excesive de  $CO_2$ . Astfel de situații sunt uneori create în mod voit în cursul probei de hiperpnee voluntară, utilizată ca mijloc de activare și explorare în electroencefalografie.

— *Alcalozele negazoase* sunt de origine metabolică. Ele pot apărea, de exemplu, în hipokaliemii, când scăderea potasiului circulant face ca la nivel de tub renal distal reabsorbția sodiului să se producă exclusiv prin schimb cu ioni de hidrogen. Astfel de alcaloze pot apărea și prin aport excesiv de substanțe alcaline în alimente (regim vegetarian).

#### 5.2.5. HEMATILE

Din cei aproximativ 5—5,5 litri de sânge, aproape pe jumătate (2,3—2,5 litri) sunt reprezentați de hematii.

Față de acest volum eritrocitar considerabil, restul elementelor figurate din sânge, în ciuda importanței funcții pe care le îndeplinesc, reprezintă o fracțiune cantitativ redusă. Astfel, leucocitele circulante întrunesc un volum total de 25 ml, în timp ce trombocitele sunt neînsemnate din acest punct de vedere.

Utilizând microscopul descoperit în 1674, Anthony van Leeuwenhoek remarcă pentru prima oară prezența în sânge a unor corpusculi colorați, în formă de discuri biconcave, care, la nivel de capilare, sunt antrenate într-o circulație de tip laminar. El reușește, cu mijloacele primitive de care dispunea, să aprecieze dimensiunea lor ca fiind aproximativ a milioanea parte din diametrul unui grăunte de nisip marin. Această valoare, cca 10  $\mu m$ , este uimitor de apropiată de cea reală.

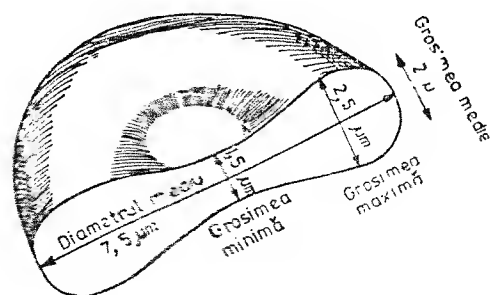
În 1682, Swammerdam observă și publică faptul că intestinul este perfuzat de corpusculi cu conținut lichid. Ceva mai târziu, în 1687 Malpighi descrie prezența în sânge a unor globule de „grăsime” de culoare roșie coral. Ulterior, Charles Robin le denumesc hematii, de la grecescul „haima” (sânge).

##### 5.2.5.1. Date de morfologie funcțională

× **Formă.** Hematiile sunt elemente celulare anucleate, având forma unor discuri bi- sau uniconcave (fig. 76). Această formă este comparată adesea cu cea a unui biscuit de șampanie. Prezența concavității le conferă o serie întreagă de avantaje funcționale, cum ar fi, de exemplu, echidistanță și suprafață de schimb maximă, asociate cu o mare rezistență la variațiile de presiune osmotică. Hematia este capabilă să treacă prin mari modificări de volum, fără ca integritatea membranei să fie periclitată.

Eritrocitul se caracterizează, în general, printr-o plasticitate deosebită. Orice forță de ordinul a  $3 \cdot 10^{-8}$  dyne este capabilă să-l deformeze. Astfel de forțe apar la nivelul circulației capilare, unde eritrocitul ia adesea forme variate (ciupercă, parașută etc.). Datorită acestei plasticități, eritrocitul poate traversa pori de 2,3—3  $\mu m$ , fără a fi distrus. Această plasticitate se pierde odată cu îmbătrânirea celulei.

Tonicitatea mediului influențează, de asemenea, forma hematiei, datorită proprietății acesteia de a se comporta ca un osmometru. Plasat într-un mediu hipertonic, eritrocitul se refractează, devenind foarte plat. În medii hipotone el se umflă, prezentând inițial o formă de dom și



Suprafața medie (SEM) = 130 μm² (120 - 140)

Indicele de sfericitate (IS) = 3,4 (2,4 - 4,2)

apoi o formă sferică. Volumul său crește până la atingerea valorii critice de hemoliză. În acest moment, în membrană apar pori de peste 100 Å diametru, prin care hemoglobina iese din celulă. După pierderea pigmentului, membrana golită își revine forma biconcavă, iar porii dispar. Această „fantomă celulară” a fost utilizată în studiile privind transportul transmembranar.

Alături de aceste variații normale, forma eritrocitului poate prezenta variații patologice, ce constituie elemente prețioase de diagnostic hematologic (sferocite, ovalocite, siclocite etc.) (fig. 77).

\* **Dimensiune.** Hematiile suspendate în plasmă au un diametru de 7,5-8,3 μm, care scade odată cu înaintarea în vârstă a celulei. Grosimea atinge valori de cca 1,7 μm, iar volumul eritrocitar prezintă valori de  $87 \pm 5 \mu\text{m}^3$ . Suprafața unei hematii este de 125-145 μm², ceea ce corespunde, pentru totalul hematiilor circulante, unei suprafețe de 2500 m² afectate proceselor de schimb gazos. În condiții patologice pot apărea

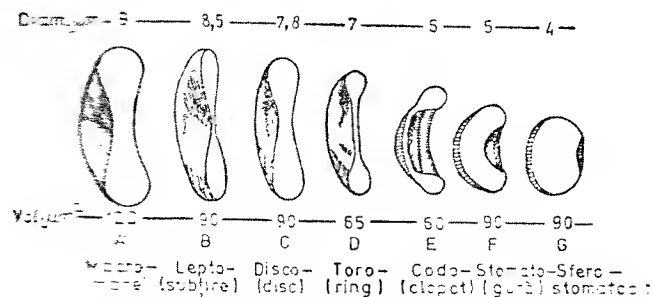


Fig. 77. Profile de eritrocite (după Bessis, 1970). A: Anemie pernicioasă. B: Icter obstructiv. C: Hematie normală. D: Anemie hipocromă. E: Talasemie. F: Sferocitoză. G: Sferocitoză ereditară.

hematii de dimensiuni anormale, cum ar fi macrocitele, microcitele etc. Anizocitoza este termenul utilizat pentru a indica variabilitatea dimensiunilor eritrocitare datorită apariției hematiilor tinere, de dimensiuni mari.

Reprezentarea grafică a distribuției procentuale a diametrelor celulare (curba Price-Jones) este folosită pentru descrierea acestei variabilități. Predominanța diametrelor mari trădează reacția medulară compensatorie caracteristică în unele anemii hemolitice. Principalii indici eritrocitari sunt incluși în tabelul XVI.

TABELUL XVI

Constante și indici eritrocitari

Constantă	Calcul	Valoare normală	Creșteri	Scăderi
Volumul eritrocitar mediu (VEM)	$VEM = \frac{Ht \times 10}{E}$	80-94 μm³	94 — macrocitoză	80 — microcitoză
Hemoglobina eritrocitară medie (HEM)	$HEM = \frac{Hb \times 10}{E}$	25-32 μg	32 — când VEM este crescut	25 — anemie feripriva severă
Concentrația medie Hb eritrocitară (CHEM)	$CHEM = \frac{Hb \times 100}{Ht}$	32-36 g/dl masă eritrocitară	nu există	30 — anemie feripriva
Grosimea eritrocitară medie (GEM)	$GEM = \frac{4 \text{ VEM}}{\pi (\text{DEM})^2}$	1,7-2,5 μm	2,5 — sferocitoză	1,7 — platicitoză
Suprafața eritrocitară medie (SEM)	$SEM = \frac{\pi (\text{DEM})^2}{2} + \frac{VEM}{DEM}$	120-130 μm²	120 — microcitoză	130 — macrocitoză
Indicele de culoare (Valoarea globulară — VG)	$VG = \frac{Hb\% \text{ determinată}}{Hb\% \text{ normală}} = \frac{\text{Nr. hematii determinat}}{\text{Nr. hematii normale}} = \frac{Hb\%}{E \times 2}$ (E=primele două cifre ale numărului de hematii/mm³)	0,85-1,15 μm³	0,85 — hipocromie	1,15 — hiperchromie



× **Culoare.** Privite la microscopul obișnuit, hematiiile suspendate au o culoare roșie-portocalie, determinată de prezența hemoglobinei. Zona centrală este mai palidă, datorită grosimii reduse a celulei. La microscopul cu contrast de fază ele apar albe, cu o ușoară nuanță de roșu brun.

Conținutul în hemoglobină al hematiei nu poate fi modificat decât în sensul scăderii. Hipocromia este considerată ca reală atunci când paloarea centrală depășește 1/3 din diametrul celulei. Culoarea roșie-portocalie aprinsă este caracteristică oxihemoglobinei din sângele arterial. Carbohemoglobina și hemoglobina redusă din sângele venos au o culoare mai închisă. Carboxihemoglobina ce apare în intoxicațiile cu oxid de carbon are o culoare roșie deschisă, în timp ce metemoglobina este roșie brună.

× **Structura hematiei.** Elementul celular anucleat, hematia este formată dintr-o membrană și un conținut. Membrana hematică este o formațiune bistratificată, formată din particule proteice de 80—100 Å, înglobate într-o masă lipidică. Suprafața externă prezintă numeroase microextruzii fine — la hematiiile tinere și mult dezvoltate — la hematiiile în curs de îmbătrânire. Suprafața internă prezintă numeroase particule de 70—200 Å (cca 500/μm<sup>2</sup>), precum și filamente cu diametrul de 100 Å orientate spre citoplasmă formând rețeaua internă descrisă clasic sub numele de stromă globulară. În ochiurile stromei se așează hemoglobina sub forma unor particule cu diametrul de 65 Å, mai concentrate la periferie.

× **Numărul de hematii.** În condiții normale, numărul de hematii atinge la bărbat cifra de 5 100 000—5 600 000/mm<sup>3</sup> sânge, în timp ce la femeie variază în jurul valorii de 4 600 000±500 000/mm<sup>3</sup> sânge. Rolul esențial al hematiiilor în transportul de oxigen către țesuturi justifică atenția deosebită ce se acordă variațiilor acestor constante.

Fără a mai discuta metodele de apreciere a cantității de hematii, este necesar să se insiste asupra semnificației funcționale a acestor variații.

Creșterile numărului de hematii pot fi de natură fiziologică sau patologică. La vârstele tinere, caracterizate printr-un consum exagerat datorită proceselor de creștere, numărul de hematii depășește valorile de mai sus. În aceeași categorie a variațiilor normale, intră și valorile mari întâlnite la sexul masculin. Viața la altitudine, în condițiile unei reduceri a presiunii parțiale a O<sub>2</sub> atmosferic, determină poliglobulia de altitudine. Poliglobulia de tip funcțional pot apărea și în urma efortului fizic, prin hemoconcentrația în emoții, în stările de deshidratare. Poliglobulia patologică apar frecvent în bolile însoțite de hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiența cardiacă, tuberculoza pulmonară etc.

Scăderile numărului de hematii pot apărea, de asemenea, în condiții fiziologice sau patologice. Scăderile fiziologice ale numărului de hematii pot apărea prin hemodiluație în situația unei ingestii exagerate de apă sau la persoane ce muncesc în condiții de presiune atmosferică crescută (hipertarism), cum ar fi minierii, chesonistii, scafandrii. Scăderile patologice ale numărului de hematii sunt extrem de frecvente în

clinica medicală. Ele pot fi de diverse cauze (hemoragii, icter hemolitic, anemii prin deficit de formare).

**Viteza de sedimentare (VSH).** Dacă o cantitate de sânge devenit neocoagulabil prin recoltare pe soluția de citrat de sodiu este lăsată în repaus, la partea inferioară a vasului se sedimentează elementele figurate cu o viteză ce poate fi determinată prin măsurători la intervale precise. Observat încă din perioada galenică, fenomenul a trezit interesul în secolul al XVIII-lea, când s-au încercat primele explicații. Abia un secol mai târziu s-a observat corelația dintre viteza de sedimentare și numeroase stări patologice. Determinarea vitezei de sedimentare s-a răspândit ca test clinic abia în 1924, când Westergreen a standardizat metoda de determinare, ce-i poartă numele.

În cursul sedimentării se descriu trei faze: (1) faza inițială, în care viteza crește treptat, pe măsură ce hematiiile se adună în agregate mari (fișicuri, rulouri); (2) faza de decantare, în care viteza de coborâre este maximă și practic constantă, corespunzând sedimentării rapide a rulourilor formate; (3) faza de coborâre lentă (sinereză), în cursul căreia viteza de coborâre scade treptat, ajungând la zero.

Sedimentarea este afectată de două procese. Primul este de ordin biologic, fiind reprezentat de formarea agregatelor de hematii în formă de rulou (fișic). Acest proces depinde de factori plasmatici și globulari. Al doilea este de natură fizică, fiind reprezentat de sedimentarea agregatelor formate.

**Factorii plasmatici:** dimensiunea agregatelor eritrocitare depinde în mare măsură de prezența unor proteine plasmatiche. Dintre aceste proteine, unele (fibrinogenul, alfa<sub>2</sub>-macroglobulinele, imunoglobulinele M, A și G, alfa<sub>1</sub>-glicoproteinele), favorizând agregarea, măresc VSH. Astfel se explică accelerarea VSH în stările în care sunt crescute globulinele serice (infecții acute și cronice, boli hepatice, nefroze etc.) sau fibrinogenul (menstruație, sarcină). Pe de altă parte, albuminele inhibă formarea de rulouri. Odată adsorbite pe hematii, ele fixează la rândul lor diferiți anioni (acizi grași, lizolecitine) ce acționează asupra membranei hematice accelerând VSH abia după saturarea albuminei. Formarea agregatelor depinde de forțele de repulsie electrostatică dintre hematii. Se consideră că albuminele ar acționa mărind numărul sarcinilor electropozitive, în timp ce globulinele, neutralizând această încărcare, ar favoriza sedimentarea. La aceste efecte repulsive ar contribui și constanta dielectrică a plasmei, a cărei creștere favorizează agregarea. Astfel se explică de ce creșterea vâscozității determină accelerarea VSH. Datorită calităților particulare prezentate, fibrinogenul și globulinele contribuie la vâscozitatea plasmei de 2—5 ori mai mult decât albuminele.

**Factorii eritrocitari:** mărimea, densitatea și, prin urmare, sedimentarea rulourilor sunt influențate de numărul, morfologia și conținutul hemoglobinic al hematiiilor. VSH este invers proporțional cu hematocritul. Anizocitoza, determinând formarea de rulouri neuniforme, poate determina sedimentarea în straturi. Echinocitoza, sferocitoza, leptocitoza împiedică formarea de agregate, încetinind viteza de sedimentare, ca și în cazul hipocromiei. Reducerea numărului de grupări sialice electro-



negative la exteriorul membranei accelerează VSH. Este de subliniat afectarea VSH de prezența unor substanțe medicamentoase.

**Metoda de determinare (tehnica Westergreen):** sângele venos (0,8 ml) se recoltează pe nemărunț în 0,2 ml soluție 3,8 g% citrat de sodiu. Se aspiră amestecul într-un tub Westergreen standard (lungime: 30 cm; diametru intern: 2,5 mm până la diviziunea 200 mm. Tubul se lasă în poziție verticală și se citește nivelul de separare la o oră și la două ore. (Valori normale: 1—3 mm/oră la bărbați; 4—7 mm/oră la femei).

### 5.2.5.2. Date funcționale privind hematopoieza

**Filogenie.** Pe scară animală, hemoglobina apare la paramacium. Hematiile apar la viermi. Hematiile anucleate apar la anelide.

**Ontogenie.** Până în luna a V-a a vieții embrionare nu există cavități osoase. În consecință, sediul proceselor de hematopoieză suferă o deplasare în etape succesive (fig. 78):

— etapa mezoblastică (0—2 luni): hematiile nucleate mari, caracteristice acestei perioade se formează în insulele de țesut mezenchima-tos de la nivelul sacului vitelin;

— etapa hepatică (2—3 luni): în această perioadă hematopoieza este preluată de ficat, splină, măs și ganglionii limfatici, care produc hematiile anucleate;

— etapa medulară: începând cu luna a V-a a vieții embrionare se dezvoltă măduva osoasă roșie (hematogenă). La naștere ea atinge o greutate de 70—80 g (ocupă în întregime cavitățile osoase și este capabilă să preia total hematopoieza. La vârsta de aproximativ 4 ani încep să apară cantități semnificative de măduvă galbenă nefuncțională. În jurul vârstei de 18 ani, măduva roșie atinge greutatea adultă de 2500 g. Cel mult 50% din această cantitate este necesară pentru acoperirea necesarului curent de hemati. Datorită acestui fapt, transformarea treptată și reversibilă în măduvă galbenă și ulterior fibrozarea (măduvă cenușie), ce apar în cursul vieții, nu afectează esențial numărul de elemente figurate. Măduva hematogenă activă este localizată la nivel de vertebre, stern, coaste, precum și la epifizele proximale ale femurului și tibiei.

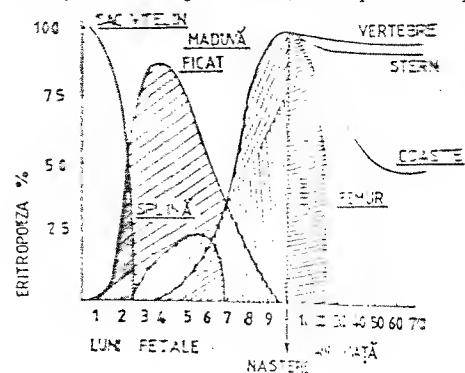


Fig. 78. Ontogenia eritropoezei.

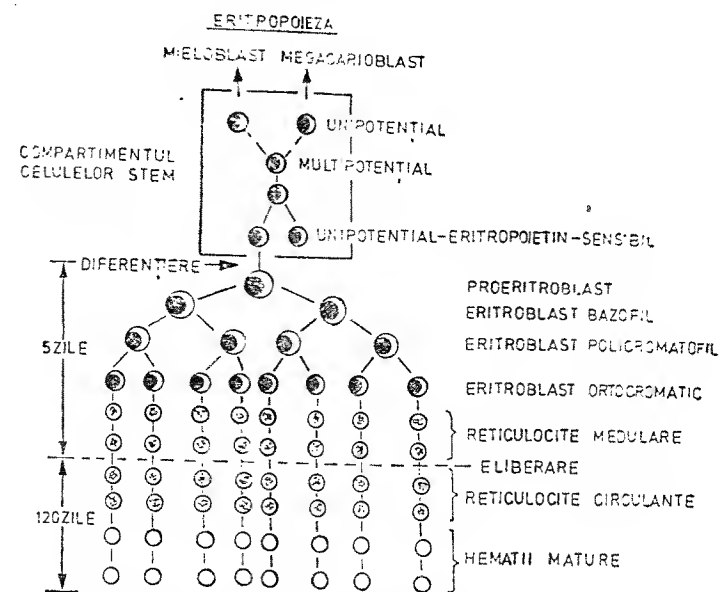


Fig. 79. Model dinamic de eritropoeză. Se observă compartimentul celulelor stem și diferențierea în stadii succesive.

**Cinetica eritropoezei.** Pornind de la celula primordiale și trecând prin dezvoltarea normoblastică spre hematia adultă, seria eritrocitară reprezintă un tot unitar în dezvoltare. Totalitatea celulelor eritropoietice și a eritrocitelor adulte este privită astăzi, prin prisma unei concepții hematologice moderne și unitare, ca reprezentând un organ funcțional dispersat, dar unic. Pentru definirea sa, se utilizează larg termenul de *eritron*. Ca orice alt organ și sistem, acest ansamblu este specializat în producerea și utilizarea pigmentului respirator. Orice modificare funcțională adaptativă sau patologică apărută la nivelul unei verigi a sistemului determină reacții compensatorii de ansamblu, similare cu cele din alte organe și sisteme. Elementele celulare componente ale eritronului vor fi prezentate în ordinea cronologică a apariției lor (fig. 79):

a) *Celula primordială* este denumită și celulă matcă (celulă stem). Identitatea sa a fost mult discutată, criteriile morfologice de identificare nefiind bine definite. Conform teoriei uniciste, celula matcă reprezintă un element multipotențial, capabil să devină capul de serie atât în eritropoeză, cât și în leuco- sau trombopoeză. La nivel de măduvă, celulele de acest tip ar forma un „pool” cu două compartimente: primul compartiment este format din celule multipotențiale, cu turnover lent (rezervă), iar al doilea este format din celule programate unipotențiale și care dau naștere rapid fie seriei roșii, fie seriei albe. Programarea aces-

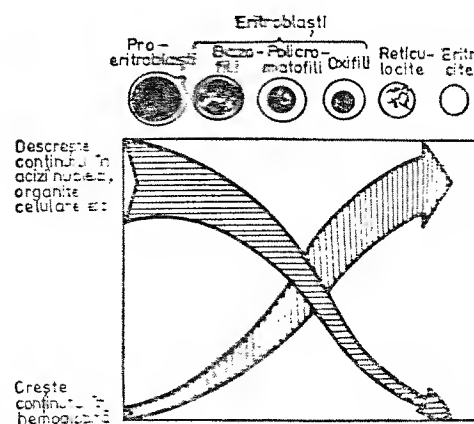


Fig. 80. Evoluția histo-chimică a precursorilor eritrocitari în cursul eritropoezei.

tor celule este determinată de apariția în micromediul inductor de hematopoieză a unor factori specifici (de exemplu, eritropoietina; BPA — factorul promotor de puseu secretat de macrofage; CSF — factorul stimulator de colonii).

b) *Normoblastul*, apărut prin diviziunea celulei stem, trăiește 20—40 de ore, după care intră în prima mitoză a seriei eritrocitare.

c) *Normoblastul bazofil* conține incluziuni de feritină și trăiește 20—30 de ore, după care intră în a doua mitoză a seriei.

d) *Normoblastul policromatofil* este prima celulă mobilă a seriei și conține urme de hemoglobină. Are o durată de viață de 20—30 de ore. Prin a 3-a mitoză a seriei dă naștere celulei următoare.

e) *Normoblastul ortocromatic*, având o durată de viață de aproximativ 40 de ore, se încarcă în proporție de 80% cu hemoglobină (fig. 80).

Celulele descrise până în prezent formează așa-zisa serie normoblastică organizată în măduva roșie sub forma unor unități anatomo-funcționale denumite și insule eritroblastice. Acestea se formează în jurul a 1—2 celule centrale, de-a lungul cărora se așează spre periferie, în ordinea apariției, diferitele tipuri de normoblaști. Aceștia stabilesc contact strâns cu celula-doică.

f) *Reticulocitul*: normoblastul ortocromatic matur se desprinde de prelungile celulei reticulare centrale și stabilește un contact strâns cu fața externă a endoteliului capilar. Ulterior are loc traversarea endoteliului spre lumenul capilar. În cursul acestei traversări se produce expulzia finală a nucleului. Durata de viață este de 1—3 zile, în cursul căreia are loc un proces de maturare, reprezentat de sinteza restului de 20% hemoglobină și pierderea tuturor organelor prin autofagie și aploptoză.

Eliberarea în circulație a elementelor figurate este controlată semnificativ de bariera hemato-medulară, alcătuită din endoteliul sinusurilor vasculare și numeroase celule macrofage. Traversarea acestei ba-

riere este un fenomen mai degrabă *transcelular*, decât unul intercelular, fapt ce asigură controlul strâns al maturității și normalității celulelor eliberate. Eritropoietina, factorul stimulator de colonii (CSF) și trombo-poietina, pe lângă rolul de a stimula producerea elementelor seriei specifice, reprezintă și semnale ce determină eliberarea rapidă a rezervelor deja formate.

g) *Eritrocitul matur*: element final al seriei roșii, eritrocitul matur se formează în 5 zile, din care 3 zile și 3 mitoze sunt necesare formării reticulocitului medular. În organism se găsesc cca  $330 \times 10^9$  hematii adulte/kg, cu o viață medie de 120 de zile.

\* **Reglarea eritropoezei.** Eritropoeza este o funcție controlată printr-un dublu mecanism de conexiune inversă (*feed-back*). Semnalul reglator poate pleca fie din țesuturile deservite de hematii (*feed-back* funcțional), fie din însăși hematii (*feed-back* prin produs final).

*Feed-back funcțional*: masa hematice este un organ cu funcție de transport al  $O_2$  către țesuturi. Încă din 1878, Paul Bert a reușit să demonstreze faptul că scăderea presiunii parțiale a  $O_2$  în aerul inspirat stimulează producerea de hematii. În 1951, Birkhill demonstrează efectul inhibitor exercitat de creșterile presiunii parțiale a oxigenului. Este dovedit astfel faptul că eritropoeza poate fi stimulată sau inhibată, în funcție de necesitățile de oxigenare a țesuturilor și de disponibilul de oxigen din aer. Această reglare se realizează, pe de o parte, prin acțiunea de tip hormonal a eritropoietinei, iar, pe de alta, printr-un ansamblu de stimuli neuro-umoral.

Faptul că hipoxia ar genera un factor umoral capabil să stimuleze eritropoeza a fost sugerat pentru prima oară, în 1906, de Carnot și Deflandre. În 1950, Reisman obține primele dovezi ale existenței eritropoietinei. Cercetările ulterioare nu au putut demonstra însă decât intervenția sa în condițiile patologice ale anemiilor hipoxice. Abia în 1966, Adamson, cu metode foarte sensibile, a reușit să evidențieze paralelismul dintre concentrația plasmatică a eritropoietinei și cea a hemoglobinei. Aceste date au permis afirmarea rolului eritropoietinei în reglarea eritropoezei normale.

Din punct de vedere chimic, eritropoietina este o alfa-globulină, nedializabilă, termostabilă, cu Mr de 39 000—70 000. Conține acid sialic, putând fi distrusă de neuroaminidază și tripsină. Gruparea activă pare a fi reprezentată de triptofan. Factorul declanșator în producerea acestui hormon este hipoxia celulară. Sediul de producere a eritropoietinei este încă subiect de discuții. Sunt excluse cu siguranță din această activitate doar inima, creierul și ficatul. Cercetările lui Jacobson (1957) și Westerman (1967), evidențiind insensibilitatea la hipoxie a animalului nefrectomizat și eliberarea de eritropoietină în cursul respingerii transplantului renal hipoxiat, au demonstrat rolul major al rinichiului în eliberarea hormonului. Se pare însă că oxistatul tisular nu este reprezentat numai de rinichi. La pacienții anefrici persistă o eritropoeză bazală, care presupune intervenția unor surse extrarenale de eritropoietină (probabil, țesutul celular subcutanat).

Mecanismul de secreție a hormonului este și el controversat. Conform uneia dintre ipoteze, hormonul ar fi secretat ca atare din celulele hipoxiate ale aparatului juxtaglomerular renal. Alți autori consideră că hipoxia ar exalta o enzimă proteolitică tisulară care, eliberată în circulație, ar reacționa asupra unei proteine precursorare plasmatice (eritropoietinogen), determinând formarea hormonului activ. În fine, după o a treia ipoteză, hipoxia ar împiedica formarea unui factor eritropoietin-inhibitor, care suprimă, în condiții de oxigenare suficientă, activitatea eritropoietinei produse continuu. Absența inhibitorului lasă hormonul activ.

Eritropoietina permite ajustarea producției de hematii în funcție de nevoi. Acțiunea sa are loc în limite foarte largi, hormonul putând determina creșterea numărului de hematii de la 1/2 la de 10 ori valoarea normală. Mecanismul acestei acțiuni nu se situează la nivelul mitozelor eritroblastice, numărul acestora rămânând același. Eritropoietina accelerează maturarea normală, a cărei durată scade de la 5 zile la 2—4 zile (fig. 81).

*Stimulii neuro-umoral.* Observații făcute de savantul român Cantacuzino, la începutul secolului, sugerau posibilitatea ca resturile de hematii distruse să constituie un mijloc de stimulare hipotalamică. La rândul său, hipotalamusul ar reacționa stimulând eritropoeza printr-un mecanism nervos puțin cunoscut. Această ipoteză a fost reluată de Halvorsen și Felman (1966), Mirand (1968), în cursul unor cercetări privind asocierea tumorilor cerebrale cu policitemia. Datele obținute demonstrează faptul că stimularea hipotalamică induce eliberarea eritropoietinei. Există, de asemenea, observații privind faptul că producerea

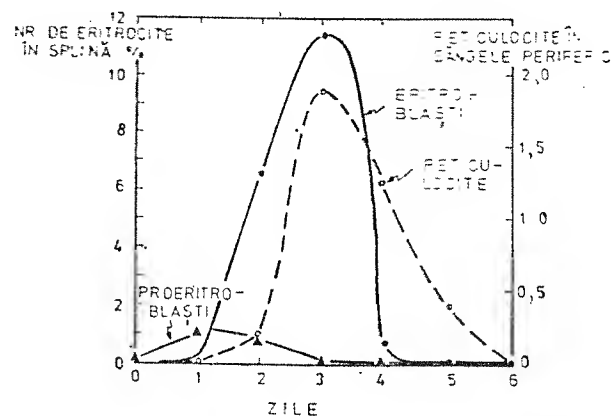


Fig. 81. Efectul eritropoietic al unei injecții unice de eritropoietină pe o splină de șoarece, inactivată din punct de vedere eritropoietic prin hipertransfuzie prealabilă (după Filmanovicz, 1961).

de eritropoietină și eritropoeza ar putea fi reglate reflex prin stimularea corpusculilor carotidieni. Se pare că și efectul eritropoietic al unor hormoni hipofizari ar fi legat de modificarea eliberării de eritropoietină renală.

*Feed-back prin produs final:* existența acestui tip de mecanism a fost postulată în urma cercetărilor privind efectele activatoare ale hemolizantului asupra eritropoezei. Resturile de hematii distruse ar putea avea un efect activator direct asupra măduvei hematogene. Acest fapt ar explica de ce în anemiile hemolitice eritropoeza compensatoare este mai puternică decât cea din anemiile prin hemoragii. Totuși, nu este exclus, așa cum s-a arătat mai sus, ca acest efect să fie mediat prin eliberarea de eritropoietină renală.

Alături de acest tip de feed-back pozitiv s-a descris și un feed-back negativ, în cursul căruia creșterea numărului de hematii (policitemia) ar deprimă eritropoeza. Acest efect, obținut experimental prin hipertransfuzarea animalelor, s-ar datora eliberării unui factor inhibitor al eritropoezei, de la nivel renal.

Rezumând, datele actuale unanim acceptate privind reglarea eritropoezei în funcție de necesarul de oxigen pot fi reunite ca în schema alăturată (fig. 82).

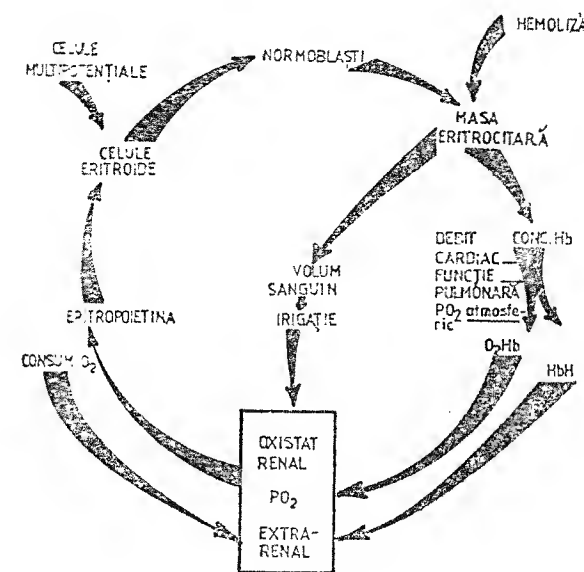


Fig. 82. Reglarea eritropoezei în funcție de necesarul de oxigen.

Așa cum se poate observa, este acceptat faptul că principalul factor de stimulare a eritropoezei este eritropoietina secretată la nivelul oxistatului reprezentat de rinichi și sursele extrarenale. Secreția depinde de presiunea parțială a oxigenului tisular care, la rândul său, depinde de relația dintre consumul local și aportul de oxigen. Aportul este condiționat de masa eritrocitară activă — rezultată a echilibrului dintre producerea și distrugerea hematilor. Variațiile masei eritrocitare determină concentrația hemoglobinei transportoare de oxigen. Eficacitatea hemoglobinei în transportul de gaze depinde, la rândul său, de condițiile de oxigenare (debit cardiac, capacitate respiratorie, presiunea oxigenului atmosferic), precum și de afinitatea pigmentului față de oxigen. Alături de acești factori, compensarea consumului de oxigen depinde și de factori hemodinamici generali (volum sanguin) și locali (iritația tisulară). Ori de câte ori oxistatul este stimulat prin hipoxie, creșterea producției de eritropoietină determină creșterea masei eritrocitare, ameliorarea aportului de oxigen și, prin aceasta, satisfacerea necesarului.

#### Compoziția hematice. Hematia conține:

- apă: reprezintă 60% din conținutul hematic;
- hemoglobină: formează 34% din reziduul hematic;
- lipide: reprezintă 0,7% din reziduul uscat, sau 5,1 mg/ml masă eritrocitară. Din această categorie fac parte: fosfolipide — 2,93 mg, plasmalogen — 0,56 mg, colesterol — 1,20 mg și acizi grași — 2,81 mg/ml masă eritrocitară;
- proteine: reprezintă 10% din reziduul uscat. Hematia conține, printre altele, 5—7  $\mu\text{mol}$  aminoacizi liberi/ml, 4  $\mu\text{mol}$  uree/ml, precum și cantități apreciabile de nucleotide;
- glucide: formează 0,5% din reziduul uscat, sunt reprezentate de glucoză — 3,7  $\mu\text{mol}/\text{ml}$  și acid lactic 7,8  $\mu\text{mol}/\text{ml}$ ;
- săruri minerale: ating concentrația de 307 mEq%, din care  $\text{Na}^+$  — 21  $\mu\text{mol}/\text{ml}$ ,  $\text{K}^+$  — 155  $\mu\text{mol}/\text{ml}$ ,  $\text{Cl}^-$  — 78  $\mu\text{mol}/\text{ml}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  — 2  $\mu\text{mol}/\text{ml}$  etc.

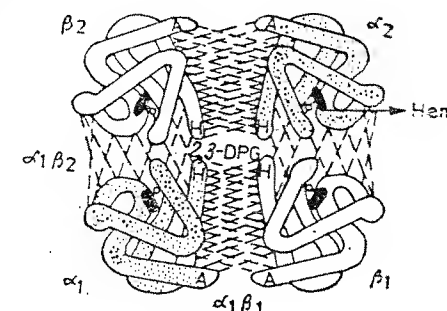
#### 5.2.5.3. Sinteza hemoglobinei

Prin rolul său de pigment respirator, hemoglobina reprezintă compusul ce asigură funcția majoră a eritrocitului — transportul de gaze. În condiții normale, concentrația pigmentului atinge valori de 15 g/dl sânge pentru bărbați și 14 g/dl la femei. Aceasta revine în medie la valori de 29  $\mu\text{g}/\text{hematie}$  sau 34 g la 100 ml masă hematică.

Din punct de vedere chimic, hemoglobina este o cromoproteină cu greutatea moleculară de 68 000. Molecula sa globulară este formată din patru subunități, fiecare cu Mr de 17 000. Fiecare unitate este formată dintr-o grupare prostetică, *hem*, fixată pe câte o grupare polipeptidică aparținând proteinei purtătoare, denumită *globină* (fig. 83).

Hemul joacă rol de grupare prostetică și pentru mioglobina, catalază, peroxidază, triptofan pirrolază. Din punct de vedere chimic, este format dintr-un atom de fier ( $\text{Fe}^{2+}$ ) fixat în centrul unui nucleu tetra-

Fig. 83. ~~Structura~~ Structura de hemoglobină și legăturile macrovalente dintre catene (după Vitcu, 1977).



pic — același ca pentru clorofilă și vitamina B<sub>12</sub>. Pe acest nucleu se află substituite în poziția beta 8 reziduuri: 4 metil, 2 propionat și 2 vinil. Piroli sunt legați între ei prin punți meten ( $\text{C}-\text{CH}=\text{C}$ ). În felul acesta se formează un sistem ciclic conjugat, în care legăturile duble asigură stabilitatea prin rezonanță a sistemului, determinând, de asemenea, și culoarea roșie.

În cazul oxihemoglobinei, absorbția spectrofotometrică are loc în lungimile de undă de 376 și 540 nm (secundare), banda principală fiind situată între 412 și 415 nm (banda principală Soret). Ionul de  $\text{Fe}^{2+}$  se fixează în planul nucleului prin patru legături de conjugare cu azotul pirolic. Perpendicular pe acest plan, deasupra și dedesubt se mai formează două legături, dintre care prima fixează  $\text{Fe}^{2+}$  de azotul reziduului histidinic al polipeptidului globinic corespunzător. A doua legătură, orientată în sens opus, rămâne liberă în cazul dezoxihemoglobinei sau fixează un grup molecular în cazul oxihemoglobinei.

Sinteza hemului. Calea sintezei hemului (fig. 84) este relativ bine cunoscută în urma cercetărilor întreprinse în ultimii 35 de ani. Procesul se desfășoară în șapte etape succesive.

1. Formarea succinil coenzimei A (SuccCoA) provine mai ales din ciclul Krebs.

2. Acidul delta-aminolevulinic (ALA) se formează în prezența ALA sintetazei, cu participarea fierului ca activator. Plecând de la precursor

- I. Succinil CoA — din ciclul Krebs
- II. Succinil CoA + glicină → Acid delta-aminolevulinic (ALA)
- III. 2 ALA → Porphobilinogen (Pirrol)
- IV. 4 Piroli → Protoporfirină IX
- V. Protoporfirina IX +  $\text{Fe}^{2+}$  → Hem
- VI. 4 Hem + polipeptid → Lanț de hemoglobină ( $\alpha$  sau  $\beta$ )
- VII. 2 Lanțuri  $\alpha$  + 2 Lanțuri  $\beta$  → Hemoglobină A

Fig. 84. Etapele sintezei hemului și hemoglobinei.

(SuccoA), reacția trece printr-o etapă intermediară (acid alfa-amino-beta-cetoacid) rapidă.

3. *Porfobilinogenul (PBG)* apare prin condensarea a două molecule ALA, formând nucleul pirolic sub acțiunea ALA dehidrazei.

4. *Uroporfirinogenul (UPG)* reprezintă nucleul tetrapirolic al hemului. Apar trei izomeri, din care doar izomerul III este utilizat în continuare. Se formează din patru molecule de PBG sub acțiunea unei PBG dezaminaze. UPG în exces se elimină sub formă de uroporfirină urinară.

5. *Coproporfirinogenul (CPG)* apare prin procese de decarboxilare a UPG III. Excesul se elimină, de asemenea, urinar, sub formă de coproporfirină.

6. *Protoporfirina IX (PP IX)* reprezintă forma definitivă a nucleului tetrapirolic, format sub acțiunea unei oxidaze asupra CPG III.

7. *Insertia fierului* în centrul PP IX reprezintă etapa finală a sintezei. Se realizează cu participarea ferochelatazei.

**Reglarea sintezei hemului.** Sinteza hemului este o reacție unidirecțională, cu două trepte limitante, dintre care cea principală este sinteza acidului delta-aminolevulinic din SuccoA.

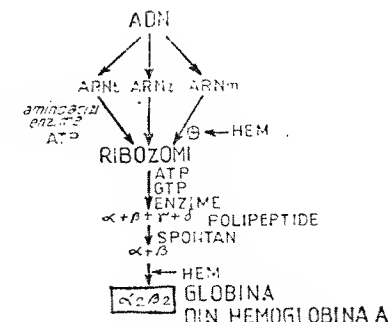
Treapta limitantă secundară a lanțului sintetic este etapa sintezei porfobilinogenului (PBG). Controlul vitezei de sinteză este realizat prin produsul final — hemul — care, acumulându-se, exercită efecte inhibitoare la nivelul ambelor trepte limitante. Mecanismul intim al acestui control are substrat genetic, cu participarea sistemului genă operatoare/genă reglatoare.

**Sinteza globinei.** Structura globinei a fost descrisă, în 1958, de Ingram și Schroeder. Proteina are o structură dimerică, fiind formată în condiții normale din două perechi de polipeptide. Se descriu două lanțuri alfa, cu câte 141 de aminoacizi, și două lanțuri beta, cu câte 146 de aminoacizi. Modificarea secvenței aminoacidice determină apariția lanțurilor de tip gamma (146 de aminoacizi, din care 37 diferiți față de tipul beta), delta (146 de aminoacizi, din care 10 diferiți) sau epsilon. După datele lui Perutz, proteina este dispusă spațial în alfa helix. Ea se caracterizează prin prezența legăturilor imidazol, în pozițiile 63 și 92.

Sinteza are loc la nivel ribzomal, unde se formează lanțurile polipeptidice alfa, beta, gamma și delta. Procesul este controlat de acizii nucleici pe căile obișnuite ale sintezei proteice. Lanțurile alfa și beta se dimerizează spontan. Cei doi dimeri (alfa<sub>2</sub>, beta<sub>2</sub>) formează, în prezența hemului, globina caracteristică hemoglobinei A, normală la adulți (fig. 85).

Alături de hemoglobina tip A, în care globina are formula dimerică alfa<sub>2</sub> beta<sub>2</sub>, s-au mai descris în condiții normale tipurile: A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>. Tipul A<sub>2</sub> are formula alfa<sub>2</sub> gamma<sub>2</sub> și apare la 2,5% din normali. Tipul A<sub>3</sub> apare la vârste înaintate și se pare că are lanțurile beta modificate. În cursul

Fig. 85. Mecanismul sintezei globinei normale.



vieții intrauterine, hemoglobina este de tip diferit. S-au descris, astfel, o hemoglobină fetală și una embrionară. În hemoglobina fetală (HbF), globina are formula alfa<sub>2</sub> gamma<sub>2</sub>. Ea formează 80% din hemoglobina nou-născutului și persistă doar în proporție de 1% la vârsta de un an, după care dispare. Pigmentul de acest tip are o capacitate crescută de stocare a oxigenului. Persistența sa, frecventă la rasa neagră, determină apariția talasemiei. În hemoglobina embrionară de tip U sau Gowers, formula globinei este alfa<sub>2</sub> epsilon<sub>2</sub>.

Orice abatere de la structura normală a globinei determină formarea unor hemoglobine anormale ce stau la baza unei vaste patologii eritrocitare (hemoglobinopatii). S-a descris până în prezent un mare număr de hemoglobine anormale, din care peste 84 sunt bine definite.

În general, hemoglobinopatiile pot fi de două tipuri:

— hemoglobinopatii calitative: hemoglobinele din acest grup sunt anormale prin modificarea secvenței aminoacizilor într-un lanț normal. Acesta este cazul hemoglobinei de tip S, în care acidul glutamic este substituit cu valina. Boala este cunoscută sub numele de siclemie, sau drepanocitoză. O altă formă este hemoglobina C, în care acidul glutamic este substituit cu lizina;

— hemoglobinopatiile cantitative sunt determinate de absența totală a unui lanț polipeptidic normal (exemplu, talasemia tip beta).

#### 5.2.5.4 Circuitul fierului în organism

Asigurând prin prezența sa unitatea și funcționalitatea moleculei de hemoglobină, fierul reprezintă un microelement esențial proceselor vitale. Cantitatea totală de fier din organism atinge valori de  $4 \pm 0,5$  g.

Această cantitate se compartimentează astfel (fig. 86):

— *fierul hemoglobinic* reprezintă 67% din totalul fierului din organism (2,5—3 g). Hemoglobina conține cca 0,34 g Fe<sup>2+</sup>, iar 1 ml hematii conține 1 mg Fe<sup>2+</sup>;

— *fierul de depozit* reprezintă cca 27% din total (1 gram). Depozitarea se realizează sub două forme diferite: feritină și hemosiderină. Feritina este o combinație hidrosolubilă în care hidroxidul feros [Fe(OH)<sub>2</sub>] se fixează pe o proteină purtătoare (apoferritină). Hemosiderina este, de fapt, feritină parțial hidrolizată și prin aceasta insolubilă;

— *fierul mioglobinic* reprezintă 3,5% din total. În mioglobină, Fe<sup>2+</sup> se află inclus sub formă de hem, înconjurat de o buclă formată din 150 de aminoacizi;

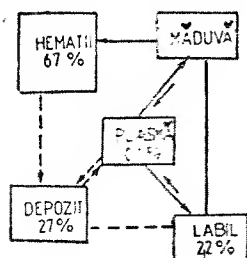


Fig. 86. Distribuția fierului în organism.

— compartimentul labil este reprezentat de  $\text{Fe}^{2+}$  aflat în curs de a traversa membrana normoblaștilor. Cantitatea de  $\text{Fe}^{2+}$  aflată în acest compartiment este de 0,03 g (2,2%);

— fierul din enzimele oxidative asigură desfășurarea activității acestora și reprezintă 0,2% din total, sau 0,008 g;

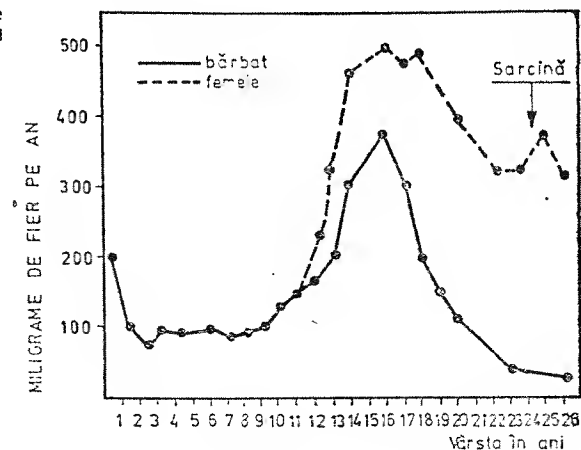
— fierul plasmatic este forma mobilă a fierului care, având un turnover de 14 de ore, reprezintă forma de deplasare a fierului de la zonele de absorbție spre cele de depozitare, utilizare, excreție. În plasmă, fierul circulă sub formă de  $\text{Fe}^{3+}$  fixat pe transferină. Aceasta este o beta-globulină alungită, cu greutatea moleculară de 80 000. La cele două extremități se fixează resturile glicoproteice globulare ce captează  $\text{Fe}^{3+}$ . În 100 ml ser sanguin se găsesc 200 mg apoferritină, conținând 100  $\mu\text{g}$  de  $\text{Fe}^{3+}$ . Apoferritina există în 90 de variante moleculare diferite, determinate genetic.

Necesitățile legate de utilizarea fierului la nivel de măduvă hematogenă și alte țesuturi determină o permanentă circulație a fierului în organism. Acest circuit se desfășoară în etape succesive, prezentate în continuare.

**Absorbția fierului.** Necesarul minim de fier variază în funcție de vârstă, sex și stare fiziologică: sugari — 10 mg/24 h; copii — 5 mg/24 h; femei tinere — 20 mg/24 h; femei gravide — 30 mg/24 h; femei după menopauză — 10 mg/24 h; bărbați — 10 mg/24 h (fig. 87).

Aceste cantități de fier sunt furnizate prin alimente. Un regim alimentar obișnuit aduce un aport de 10—20 mg/24 h. Pregătirea alimentelor în vase de fier poate aduce un mic surplus. În alimente, fierul apare sub formă de săruri, complexe aminoacidice și compuși de hem. Absorbția fierului din alimente se desfășoară la nivel de intestin subțire, fiind maximă la nivelul mucoasei duodenale. Ea se realizează prin transport activ. Fierul trivalent din alimente este redus în forma bivalentă și apoi transportat prin membrana celulei intestinale. În interiorul celulei are loc oxidarea  $\text{Fe}^{2+}$  din nou în  $\text{Fe}^{3+}$ . O bună parte din acest fier se combină reversibil cu apoferritina, produsă de ribozomii celulei intestinale, formând feritina și rămânând depozitată în celulă. În funcție de necesitățile organismului, feritina se poate desface, eliberând  $\text{Fe}^{3+}$ , care trece în circulație, formând transferina circulantă. Excesul de transferină neuti-

Fig. 87. Nevoile anuale de fier după vârstă și sex (după Wintrobe, 1961).



lizat în circulație poate fi captat de celula intestinală, care îl depozitează (fig. 88).

Compuși de hem aflați în alimente fie sunt trecuți ca atare din tubul digestiv în circulație, fie sunt în prealabil degradați, eliberând  $\text{Fe}^{2+}$ , care este captat de celula intestinală.

Absorbția fierului este modulată prin intervenția a o serie de factori. Dintre aceștia mai importanți sunt:

— **conținutul în  $\text{Fe}^{2+}$  al organismului:** supraincărcarea cu  $\text{Fe}^{2+}$  împiedică evacuarea în sânge a metalului absorbit și fixat sub formă de feri-

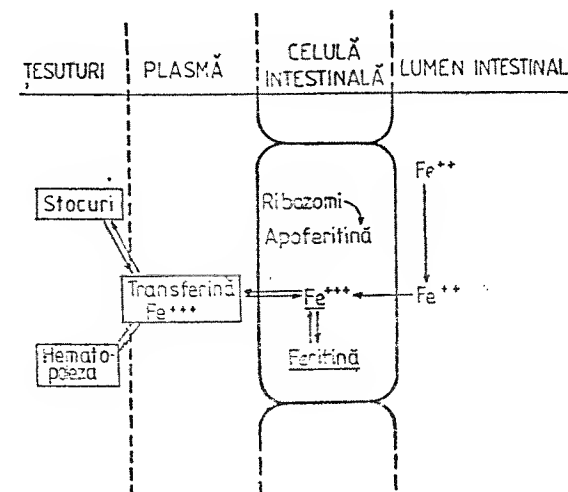


Fig. 88. Absorbția intestinală a fierului.



tină în celula intestinală. Eliminarea excesului creat are loc prin procesul de descuamare a epitelului intestinal. Excesul de fier plasmatic trece în celula intestinală, unde se fixează. O ultimă cale de purjare a organismului în aceste condiții este reprezentată și de trecerea macrofagelor încărcate cu fier din țesutul interstițial în lumenul intestinal. În condițiile unui deficit de fier, celula intestinală nu mai reține depozite de feritină și are loc trecerea rapidă din intestin în torentul circulator;

— *secreția gastrică* favorizează absorbția fierului, reducându-l din forma trivalentă în cea bivalentă. S-a descris în secreția gastrică și prezența unui compus activ, denumit *gastroferitină*, care ar reduce absorbția fierului. Ar exista și un compus cu rol de activare a absorbției, dar a cărui natură nu este precizată;

— *funcția hepatică și cea pancreatică* joacă un rol în absorbția fierului având în vedere că unele afecțiuni cronice la acest nivel măresc absorbția. Secreția biliară acționează în același sens activator;

— *compoziția alimentelor*: regimurile alimentare bogate în oxalați, fitați, fosfați reduc absorbția fierului prin formare de complexe inerte. Dimpotrivă, alimentele bogate în vitamină C, lactat sau piruvat, favorizează absorbția prin acțiunea lor reducătoare. Cantitățile moderate de alcool determină îmbunătățirea absorbției prin activarea secreției gastrice;

— *hipoxia tisulară și anemia* măresc și ele absorbția fierului printr-un mecanism încă neprecizat.

**Transportul fierului.** Circulația fierului în organism (fig. 89) poate fi considerată un sistem închis, în care pierderile de fier prin eliminare sunt reduse la minimum. Odată absorbit, un ion de  $Fe^{2+}$  poate circula câteva luni înainte de a fi eliminat. Această circulație începe la nivel de absorbție de unde, sub formă de *transferină*, fierul este transportat în măduva roșie. Aici, el este preluat de normoblaști, în vederea sintezei de hemoglobină. Fixat ulterior în eritrocitul adult,  $Fe^{2+}$  circulă până în momentul hemolizei, când hemoglobina este captată de celulele fagocitare ale reticulului endotelial. Prin degradarea pigmentului,  $Fe^{2+}$  este redat plasmiei sub formă de *transferină* reutilizabilă (fig. 90). Cedarea fierului din *transferină* are loc prin fixarea temporară a proteinei purtătoare pe normoblast. După aceasta, *transferina* revine în plasmă gata pentru reutilizare. Până și reticulocitul, în care sinteza hemoglobinei este aproape completă, rămâne încă apt să fixeze 25 000—50 000 de molecule de *transferină* minut. Absența congenitală a proteinei poate determina o anemie feripriva. Există și părerea că *transferina* ar ceda fierul celei centrale a insulei normoblastice, care îl transformă în feritină. Ulterior, normoblaștii „sugari” ar prelua fierul cedat de celula centrală, prin rafeocitoză.

**Fixarea și utilizarea fierului în normoblaști.** Normoblastul reprezintă etapa următoare în circuitul fierului din organism. Ajuns în normoblast, fie sub formă de feritină cedată de celula reticulară, fie din *transferina* plasmatică, fierul este depozitat sub formă de feritină. La nivelul mitocondriilor, feritina este scindată, eliberând ioni de  $Fe^{2+}$  necesari sintezei de hemoglobină.

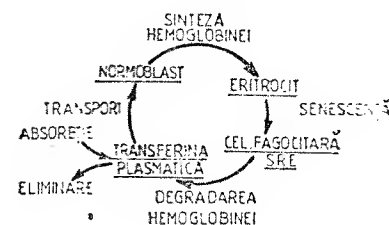


Fig. 89. Circuitul fierului în organism (schematic).

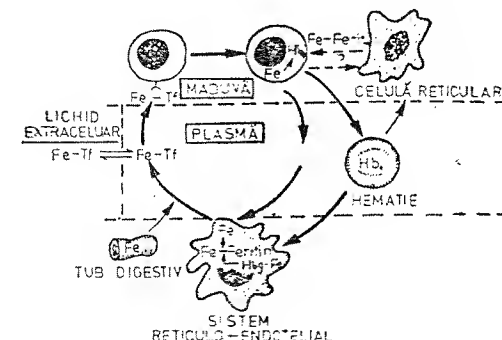


Fig. 90. Circuitul metabolic al fierului. Tf, transferrină. Hb, hemoglobină.

**Sistemul reticulo-endotelial.** Macrofagele acestui sistem repun în circulație  $Fe^{2+}$  din hemul degradat. Din acest fier, 40% reapar în hematii la 12 zile după hemoliză, iar la 120 de zile reapar 60% din rest. Restul de 40% este stocat în macrofage pentru perioade depășind 140 de zile.

**Excreția fierului.** Eficacitatea sistemului de conservare nu permite în 24 de ore eliminarea unei cantități de fier mai mari de 10% din conținutul total al organismului. Dintre căile de eliminare, cea mai importantă este cea digestivă. Prin materiile fecale se pierde zilnic cca 1 mg de fier, cantități mai reduse se pierd prin exfolierea pielii și urină. Lactația, atunci când se produce, determină pierderi de cca 1 mg/zi. Eliminări au loc și prin hemoragiile menstruale.

#### 5.2.5.5. Factori cu rol catalitic în sinteza hemoglobinei

Alături de  $Fe^{2+}$ , care îndeplinește rol catalitic și de substrat, sinteza normală a hemoglobinei necesită și prezența unui număr de factori cu rol stimulator, catalitic. Dintre acești factori mai importanți sunt:

— *cuprul*: organismul necesită zilnic cca 2 mg Cu, în vederea absorbției fierului, pentru întreținerea viabilității hematiilor și desfășurarea normală a funcției hematopoietice;

— *cobaltul*: deprivarea de Co, observată la om în unele zone din Noua Zeelandă, determină avitaminoza  $B_{12}$  și anemia consecutivă;

— *niichelul*: în calitate de inhibitor al fermenților respiratori, Ni induce stări de ușoară anoxie celulară, necesare pentru a stimula secre-



ția bazală de eritropoietină în vederea unei hematopoieze active. Se pare că și Co ar acționa parțial în această direcție;

— *acidul clorhidric gastric*: acționează indirect prin reducerea  $\text{Fe}^{3+}$  în  $\text{Fe}^{2+}$ ;

— *acidul folic*: cunoscut și sub numele de factor antianemic extrinsec, se află în alimente sub formă conjugată. Deconjugarea sa are loc în momentul absorbției intestinale. La nivel de țesuturi, acidul folic este redus succesiv, în prezența vitaminei C și a homocisteinei, la acid dihidrofolic și apoi acid tetrahidrofolic, din care se formează acidul folinic, ce reprezintă forma finală, activă. Acidul folinic intervine în sinteza purinelor (mai ales ADN), precum și în sinteza histidinei. În acest mod s-ar produce participarea acidului folinic în procesul de maturare. Absența sa ar determina apariția anemiilor megaloblastice;

— *vitamina B<sub>12</sub>*: denumită și factor antianemic extrinsec Castle sau ciancobalamina, vitamina este necesară în cantități de 1  $\mu\text{g}/24$  de ore. Absorbția vitaminei are loc la nivelul receptorilor specifici din ileonul inferior. La acest nivel, vitamina străbate mucoasa doar dacă se combină în prealabil cu o mucoproteină de origine gastrică, numită factor antianemic intrinsec Castle. Deficitele de absorbție apar în anaclohidrii, gastrectomii, botrioceloză etc. Ajunsă în sânge, ciancobalamina circulă fixată pe o globină transportoare. La nivel de țesuturi, ea acționează stimulând sinteza *de novo* a grupărilor metil, metabolizarea acidului folic în acid folinic, sinteza ADN și ARN. Deficitul determină degenerări în sistemul nervos și defecte de maturizare în seria eritocitară, cu apariția unor megaloblaști și anemia consecutivă;

— *vitaminele C, PP, B<sub>6</sub>* reprezintă factorii necesari proceselor de hematopoieză și activității enzimelor din eritrocitul adult.

#### 5.2.5.6. Funcțiile membranei eritrocitare și ale eritrocitului

Funcțiile sintetice și metabolice ale hematiei depind de integritatea funcțiilor membranei eritrocitare.

Dintre aceste funcții mai importante sunt:

— *permeabilitatea selectivă*: membrana hematocă poate fi traversată de apă,  $\text{CO}_2$ , anioni mici ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{CO}_3\text{H}^-$ ),  $\text{H}^+$ , uree și glucoză. Ea este impermeabilă la proteine și intermediari metabolici fosforilați. Încărcarea electropozitivă a porilor membranei nu îngăduie trecerea cationilor ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ). Schimbările ionice sunt asigurate prin mecanisme de transport activ;

— *rezistența globulară*: datorită permeabilității selective a membranei sale, hematia se comportă ca un osmometru foarte sensibil. Orice creștere a presiunii osmotice a mediului determină ieșirea apei și contractă hematia. Scăderile presiunii osmotice determină acumularea de apă și turgescența hematiei. Membrana hematocă are o rezistență deosebită la aceste variații de volum. Investigarea acestei rezistențe globulare prin diferite metode aduce importante informații privind capacitatea funcțională a hematiei. În mod obișnuit se utilizează testul rezistenței osmotice globulare, în cursul căruia se determină concentrația la care

începe hemoliza unei suspensii de hematii (rezistența globulară minimă =  $0,48 \text{ g\%}$ ) și concentrația la care hemoliza este totală (rezistența globulară maximă =  $0,28-0,33 \text{ g\%}$ ). În condițiile în care rezistența globulară scade mult (sferocitoza ereditară), hemoliza începe și devine totală la concentrații mult crescute;

— *funcția metabolică*: la nivelul membranei hematice au loc procese esențiale pentru regenerarea și energetica sa, cum ar fi, de exemplu, fosforilarea ADP sau sinteza unor lipide.

**Funcția de transport a eritrocitului**: prin hemoglobina conținută, eritrocitul transportă  $\text{O}_2$  necesar și o parte din bioxidul de carbon rezultat din arderea tisulare. Oxigenul este transportat sub formă de oxihemoglobină. Un gram de hemoglobină poate fixa  $1,34 \text{ cm}^3$  oxigen. Cele  $16$  grame de hemoglobină conținute în  $100 \text{ cm}^3$  sânge pot transporta  $20,5 \text{ cm}^3$  oxigen. Bioxidul de carbon este transportat sub forma carbamatului de hemoglobină. Intoxicațiile cu substanțe oxidante (nitriți, nitrați) sau CO afectează această capacitate de transport, determinând apariția unor compuși stabili ai hemoglobinei cu oxigenul atomic (metemoglobina) sau oxidul de carbon (carboxihemoglobina) (vezi capitolul de fiziologie a respirației).

#### 5.2.5.7. Degradarea eritrocitelor. Hemoliza fiziologică

Așa cum s-a mai menționat, durata de viață a hematiilor este de cca  $120$  de zile. Această valoare a fost determinată cu ajutorul hematiilor marcate izotopic cu  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^3\text{H}$ .

Distrugerea hematiilor sau hemoliza fiziologică se desfășoară la trei niveluri: în splină, în ficat și în circulația generală.

Splina este sediul procesului de eritrocaterază. Organul este un sistem de sechestrare vasculară a hematiilor modificate. Sistemul este extrem de sensibil, permițând fixarea hematiilor cu modificări minime. Din arteriolele mici, hematiile trec în zona marginală, formată din pulpa albă. Celulele reticulo-endoteliale de la acest nivel formează un filtru mecanic care încetinește progresia hematiilor lezate. Intrând apoi în pulpa roșie, majoritatea hematiilor trece prin vasele sinusale căptușite cu celule macrofage. O mică parte ( $1-2\%$ ) trece prin sistemul cordal, format din capilare înguste ( $3 \mu\text{m}$  diametru) care comunică cu sinusurile prin discontinuități ale membranei bazale. Consecința acestor particularități structurale este faptul că, în splină, hematiile circulă extrem de lent. Pentru cele modificate, staționarea este foarte îndelungată, ele fiind practic sechestrate. Prin procesul de îmbătrânire, hematia suferă o serie de modificări, dintre care mai importante sunt creșterea consumului de oxigen, reducerea proceselor de glicoliză și un proces de deshidratare prin pierderea potasiului intracelular. Deshidratarea determină scăderea plasticității și favorizează în consecință sechestrarea. În aceste condiții, hematiile sunt expuse unui mediu cu pH scăzut și cu cantități reduse de glucoză. Nutriția și viabilitatea celulei sunt alterate și prin fenomenul de spumare a plasmei, a cărei vâscozitate este cres-

cută. Toate aceste condiții determină distrugerea celulelor fragilizate prin îmbătrânire și permite atacarea lor de către macrofage.

Procesele de hemoliză splenică sunt influențate și de activitatea unor factori umorali secretați la acest nivel. S-a descris astfel o hemolizină (lizolecitină), care participă la distrugerea membranei hematice. Ungar a descris prezența a două splenine: splenina A — cu rol în creșterea rezistenței globulare, și splenina B — cu efect hemolizant.

Ficatul este capabil să distrugă doar hematiile cu vicii evidente de conformație. Totuși, rolul său în hemoliză este extrem de important, datorită faptului că din sângele debitat de inimă 55% trec prin ficat, în timp ce numai 5% prin filtrul splenic.

**Circulația generală:** unele hematii fragilizate și extrem de deformate prin îmbătrânire pot fi distruse și în momentul trecerii prin diverse paturi capilare, ca urmare a acțiunii forțelor hidrodinamice ce pot depăși capacitatea de rezistență globulară.

Pigmentul eliberat din hematiile distruse este captat de celulele macrofage ale sistemului reticulo-endotelial. Hemoglobina se transformă în coeglobină, care, prin pierderea  $\text{Fe}^{2+}$ , trece în biliverdin-globină (fig. 91). Pierzând globina, aceasta se transformă în biliverdină, care este redusă apoi în biliverdină prehepatică.

La nivelul ficatului, aceasta suferă un proces de glucurono- sau, eventual, sulfoconjugare, fiind transformată în bilirubină hepatică, care stă la originea pigmentilor biliari (pentru detalii vezi și capitoul de fiziologie digestivă).

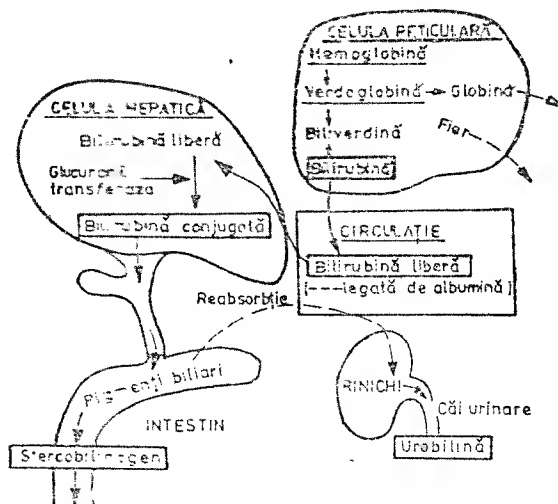


Fig. 91. Ciclul produșilor de degradare a hemului [după Bernard și colab., 1971 (modificată de Vilcu, 1977)].

Hemoliza este favorizată și declanșată de prezența unor anomalii ale membranei, ale hemoglobinei, precum și de acțiunea unor factori fizici extrinseci.

**Anomaliile membranei eritrocitare:** din această categorie fac parte:

— alterările de formă și plasticitate deja discutate în cele de mai sus;

— modificările de permeabilitate pentru cationi, care pot apărea, de exemplu, în lipsa glucozei; ele determină fenomene de eritroconcentrare, acumulări de Na intracelular și scăderea plasticității, care favorizează sechestrarea și distrugerea;

— fixarea unor proteine serice pe suprafața eritrocitelor poate determina aglutinarea și hemoliza lor. Dintre aceste proteine fac parte: factorii sistemului complement, aglutininele, anticorpii incompleți;

— modificarea compoziției chimice a membranei eritrocitare reprezintă, de asemenea, un factor de scădere a rezistenței globulare. Din această categorie fac parte, de exemplu: blocarea grupărilor  $\text{SH}^-$  sau alterările lipidice determinate de expunerea la acțiunea peroxidazei sau a unor substanțe liposolubile (unele antibiotice).

**Anomaliile hemoglobinei:** plasticitatea și rezistența globulară pot fi alterate prin prezența unor hemoglobine anormale. Astfel, hemoglobina S din siclemie mărește vâscozitatea conținutului hematic. Corpusculii Heinz formați din hemoglobină precipitată reduc, de asemenea, plasticitatea hematiei.

**Factori fizici extrinseci:** traumatismele extravasculare, defectele și protezele valvulare cardiace, arteriolopatiile, depunerea difuză de fibrină pe pereții vasculari reprezintă tot atâția factori de traumatizare globulară, putând determina hemoliza la locul de acțiune.

#### 5.2.5.8. Grupele sanguine. Transfuzia

Gravitatea cu totul deosebită a pierderilor de sânge total sau de elemente figurate în hemoragii, anemii, leucopenii, intoxicații cu solvenți organici sau boli de iradiere determină utilizarea, ca mijloc eficace de compensare, a transfuziei de sânge.

Încă de la primele încercări de a introduce sânge de la un donator uman în circulația unui primitor au apărut eșecuri, cunoscute și sub numele de accidente posttransfuzionale.

Imediat după administrarea transfuziei, apare adesea un ansamblu de fenomene de o gravitate excepțională, reprezentate de frison termic, transpirații, vărsături, stări de colaps, anxietate și, foarte frecvent, blocaj renal.

Acest complex simptomatic, cunoscut și sub numele de șoc hemolitic, era determinat de aglutinarea intravasculară a hematiilor, urmată de hemoliză. După o eventuală remisiune, la un interval oarecare, apăreau așa-zisele *accidente posttransfuzionale tardive*, manifestate prin insuficiență renală de diverse tipuri și gravități.

Cercetând cauzele aglutinării intravasculare a hematiilor, Landsteiner (1901) descrie pentru prima oară grupele sanguine, considerând incompatibilitatea de grup sanguin ca fiind cauza principală a accidentului posttransfuzional. El pune în evidență existența pe hematiile speciei umane a două tipuri de polizaharide cu proprietăți antigenice, numite aglutinogene A și B, cărora le corespund niște anticorpi plasmatici specifici — aglutininele alfa și beta. Prezența acestor antigene hematice și anticorpi plasmatici în sângele fiecărui individ este determinată genetic. Astfel încât, la același individ nu pot coexista simultan aglutinogenul și aglutinina specifică (legea excluderii reciproce). Fără a mai intra în detaliile transmiterii genetice a acestor factori, trebuie spus că, în funcție de conținutul în aglutinogen și aglutinine, oamenii se împart în patru grupe:

— *grupa I sau 0* nu conține aglutinogene A și B, conține aglutinine alfa și beta. Antigenul 0 fixat pe hematiile acestei grupe nu are decât o antigenitate redusă. Dintre persoanele de rasă albă, 47% aparțin acestei grupe;

— *grupa II-A* conține aglutinogen A și aglutinina beta, reprezentând 41% din total;

— *grupa III-B* reprezintă 9% din total, se caracterizează prin prezența aglutinogenului B și a aglutininei alfa;

— *grupa IV-AB* reprezintă 9% din total și se caracterizează prin prezența ambelor aglutinogene (A și B) și absența aglutininelor plasmactice.

În cadrul sistemului AB0 există și subgrupe determinate fie de prezența unor variante de aglutinogen, fie de prezența unor variante de aglutinine. Se descriu astfel trei tipuri de aglutinogen A ( $A_1$  — 80%,  $A_2$  — 20%,  $A_3$  — 1%) și două tipuri de aglutinine alfa (alfa<sub>1</sub> și alfa<sub>2</sub>). Aglutinogenele A și B sunt, din punct de vedere chimic, glicoproteine și apar la făt începând din luna a III-a de sarcină. Aglutininele alfa și beta încep să se formeze la 3—5 luni după naștere, concentrația lor crește până în jur de 5—10 ani și apoi scade către vârsta de 60—70 de ani. Din punct de vedere imunologic, sunt anticorpi bivalenți, cu funcție simultană de aglutinare și hemoliză.

Determinarea grupelor sanguine se efectuează cu ajutorul serurilor hemotest A, B și 0 în tuburi (metoda Monly-Mosso), fie pe lame (metoda Beth-Vincent). În aceste determinări pot apărea și erori, datorate fie citirii tardive (peste 2—3 minute), fie nerespectării proporției de diluție (1/10) sau prezenței unor pseudoaglutinări (hiperfibrinogenemie, boli infecțioase, stări febrile etc.). Cunoașterea grupelor sanguine și determinarea compatibilității dintre sângele donatorului și cel al primitorului este actul de bază în orice transfuzie. Din acest punct de vedere, criteriile de compatibilitate diferă.

În cazul transfuziilor mici, sub 500 cm<sup>3</sup> (sub 1/10 din volumul sanguin al primitorului), aglutininele donatorului se diluează în proporție de peste 1/10, fapt ce determină pierderea activității acestora. În aceste situații, prezente de fapt în majoritatea transfuziilor, ceea ce contează în determinarea compatibilității este aglutinogenul donatorului. Acest

fapt este exprimat clar în schema Ottenberg de compatibilitate transfuzională. După această schemă, indivizii grupei 0I sunt considerați donatori universali, în timp ce aceia din grupa AB sunt primitori universali.

În cazul transfuziilor mari, depășind 500 cm<sup>3</sup>, schema Ottenberg nu mai este valabilă, iar transfuziile se administrează exclusiv izogrup.

În afara sistemului antigenic AB0, s-au mai descris pe hematii și alte sisteme antigenice, cum ar fi, de exemplu, sistemele M, N, P.S.s., Kelly, Lewis, Duffy. Aceste antigene sunt de obicei prezente la hematiile grupei 0I. Ele se caracterizează prin antigenitate redusă și sunt utilizate la identificări de sânge și stabiliri de paternitate în medicina judiciară. S-a observat că, uneori, chiar în cadrul compatibilității de sistem AB0, pot apărea, la indivizi ce primesc transfuzii repetate, accidente posttransfuzionale. Acest fapt a fost explicat de Landsteiner, care, în 1937, descoperă pe hematiile de maimuță *Macacus Rhesus* un antigen denumit Rh, localizat ulterior și în sângele uman sub numele de sistem Rh-Hr.

Este vorba de un antigen hematic descris în opt variante, care se moștenește exclusiv de la tată. Anticorpii anti-Rh (aglutinine) nu sunt determinați genetic, ci apar în cursul vieții prin imunogeneză tipică la indivizii Rh-negativi, în urma unor transfuzii repetate sau după hemoterapie cu sânge Rh-pozitiv. Prezența acestui sistem determină apariția de accidente posttransfuzionale. La mame Rh-negative, dezvoltarea unui făt Rh-pozitiv (tată Rh-pozitiv) determină producerea de anticorpi circulanți anti-Rh. Ritmul lent de producere a acestor anticorpi și posibilitățile reduse de contact pre-partum între hematiile fătului și circulația maternă fac ca prima sarcină să decurgă normal. La a doua sarcină și la cele următoare apar însă accidente de incompatibilitate extrem de variate, mergând de la avort precoce până la icter hemolitic, cu eritroblastoză a nou-născutului și icter nuclear.

Desensibilizarea prealabilă a mamei, cezariana precoce și tratarea fătului prin exsanguinotransfuzie reprezintă mijloacele cele mai frecvent utilizate de combatere a acestor accidente.

Determinarea grupei Rh se realizează cu ajutorul serului anti-Rh. În rândul persoanelor Rh-pozitive, Wiener a descris opt subgrupe, datorate existenței unor variante antigenice, dintre care cele mai importante sunt: subgrupa Rh<sub>0</sub> (85%), Rh<sub>1</sub>, Rh<sub>2</sub>, Rh<sub>3</sub> — fiecare dintre ele capabile să determine apariția unor anticorpi specifici.

La persoanele Rh-negative s-a descris prezența unui antigen Hr. Există 14 grupe Hr. S-au descris și unele accidente rarissime, explicabile prin incompatibilitatea în cadrul acestui sistem.

## 5.2.6. LEUCOCITELE

Leucocitele sunt, în general, celulele circulante implicate în apărarea organismului și care, aflându-se în sânge și în limfă, nu conțin hemoglobină.

În sângele adulților se află 6 000—8 000 leucocite/mm<sup>3</sup>. În ultimii ani, aceste valori prezintă o tendință la scădere. În sângele nou-născu-

ților există 12 000—20 000 leucocite/mm<sup>3</sup>, iar la sugari 9 000—12 000/mm<sup>3</sup>. Aceste valori pot varia în diferite condiții fiziologice și patologice.

Creșteri (leucocitoze) fiziologice apar în sarcină, efort fizic, frig, digestie, emoții și alte stări de predominanță a sistemului vegetativ simpatic. Leucocitozele patologice apar în stările infecțioase acute, subacute sau cronice, leucemii, hemoragii, diabet, neoplasme, febră la pirogeni și diverse alergii.

Scăderea numărului de leucocite circulante (leucopenia) poate apărea la persoane vârstnice. Leucopenii patologice apar în bolile infecțioase anergizante (febră tifoidă, gripală, rujeolă, parotidită epidemică, malarie), în aplaziile medulare prin iradiere sau intoxicație (benzen, piramidon) sau în stresul emoțional. Aceste valori globale, obținute prin numărători, au doar o semnificație orientativă. Leucocitele sunt o populație celulară extrem de diversificată morfologic și funcțional. Examinarea microscopică a sângelui a permis diferențierea diferitelor tipuri de leucocite, a căror clasificare morfo-funcțională mai poartă și numele de *formulă leucocitară*.

După aspectul nucleului, leucocitele se clasifică în mononucleare și polinucleare. Primele se mai numesc și agranulocite, spre deosebire de polinuclearele granulocitare, a căror citoplasmă conține numeroase granulații acidofile, bazofile sau eozinofile.

Agranulocitele mononucleare formează 32,5% din totalul leucocitelor. Ele sunt reprezentate de limfocite (25,5%) — celule în general mici (7—10 μm), și de monocite (5%) — celule mari (16—20 μm diametru). Apariția granulațiilor în citoplasma acestora reprezintă un semn de îmbătrânire.

Granulocitele polinucleare formează 67,5% din totalul leucocitelor. Denumirea lor este justificată de prezența nucleului polilobat. După afinitățile tinctoriale ale granulelor, polinuclearele pot fi *neutrofile* (65%), *eozinofile* (2%) și *bazofile* (0,5%). Dimensiunile lor variază în jur de 10—15 μm diametru. Este de subliniat faptul că, după datele actuale, leucocitele circulante nu reprezintă decât un compartiment cu semnificație funcțională redusă. În cursul vieții lor, aceste celule extrem de diferențiate parcurg un circuit de la măduvă spre sânge și, de aici, în țesuturi, unde își îndeplinesc funcția de bază. Caracteristicile funcționale ale acestui circuit vor fi prezentate pentru fiecare categorie de leucocite în parte.

### 5.2.6.1. Granulocitele

Procesul de formare și maturare a granulocitelor, care se desfășoară în bună parte la nivelul măduvei hematogene, se numește *granulopoieză*. Celulele ce formează seria granulocitară sunt, în ordinea apariției lor succesive, următoarele:

1. *celula primordială* este aceeași celulă stem, ca și în cazul eritropoiezei. Inițial multipotențială, ea suferă o deviere leucoidă, transformându-se într-o celulă unipotențială, capabilă să genereze doar elementele seriei albe (vezi și capitolul precedent);

2. *mieloblastul*, care în decursul primelor 24 de ore de viață suferă prima diviziune a seriei;

3. *promielocitul*, rezultat al primei diviziuni; celula trece prin a doua diviziune a seriei;

4. *mielocitul* apare în urma diviziunii precedente și conține granulațiile specifice (neutrofile, eozinofile sau bazofile). Celula intră rapid în diviziunea a treia;

5. *metamielocitul*, rezultat din diviziunea precedentă; această celulă nu se mai divide, seria continuându-se prin maturare treptată;

6. *granulocitul tânăr nesegmentat* apare prin maturarea metamielocitelor și are un nucleu alungit, pliat, cu condensări;

7. *granulocitul adult* reprezintă forma matură, circulantă, a seriei granulocitare. Este o celulă cu diametrul uniform de 12—15 μm. Nucleul său este segmentat în 3—5 lobi. Gradul de maturitate a celulei poate fi apreciat pe baza acestui criteriu. În laboratorul clinic de hematologie s-a utilizat și se mai utilizează încă formula Arneth, care reprezintă o astfel de clasificare procentuală a granulocitelor în 20 de categorii, după segmentarea nucleului. Devierile spre stânga ale acestei formule au semnificația unei predominanțe a leucocitelor tinere, puțin segmentate (activitate granulopoietică intensă). Devierile spre dreapta trădează procesele de îmbătrânire a seriei.

Citoplasma conține granulații neutrofile, eozinofile sau bazofile, caracteristice. Granulațiile neutrofile conțin fosfatază alcalină, peroxidază, dezoxiribonuclează, glicogen și lipide. Se colorează în albastru violet. Granulațiile eozinofile, în număr de cca 20, au un pH de 11 și o structură cristaloidă (rețea de filamente paralele). Ele sunt formate din peroxidază, aminoacizi bazici (lizină, arginină), fosfolipide și mucopolizaharide sulfonate. Granulațiile bazofile sunt plachete lamelare, hidrosolubile, cu pH acid. Ele sunt formate din acid hialuronic, glucide, aminoacizi acizi, heparină și amine de tipul histaminei.

Forma granulocitelor este extrem de variabilă datorită excepționalei lor mobilități. Ele se află în continuă deplasare. Celula emite pseudopode în direcția de deplasare. Luându-le ca punct fix, citoplasma se deplasează în aceeași direcție, nucleul rămânând ultimul care urmează mișcarea.

**Cinetica granulopoiezei.** Așa cum s-a menționat mai sus, granulocitele pot fi privite ca reprezentând o populație celulară unică, care, prin diviziune și maturare, progresează dinspre măduva hematogenă spre sângele circulant și, de aici, spre țesuturi, unde își realizează funcția și este distrusă.

Așa cum se poate observa și din schema alăturată (fig. 92), acest proces este format din următoarele componente:

— *componenta granulopoietică*, reprezentată de celulele medulare care prin trei mitoze trec, în decurs de 4 zile, prin stadiile succesive de mieloblaști, promielocite și metamielocite. Aceste celule formează așa-zisul „pool mitotic“;

— *componenta de maturare*, reprezentată de metamielocite care, în decurs de 5 zile, devin mature, trecând succesiv, la nivelul măduvei, de

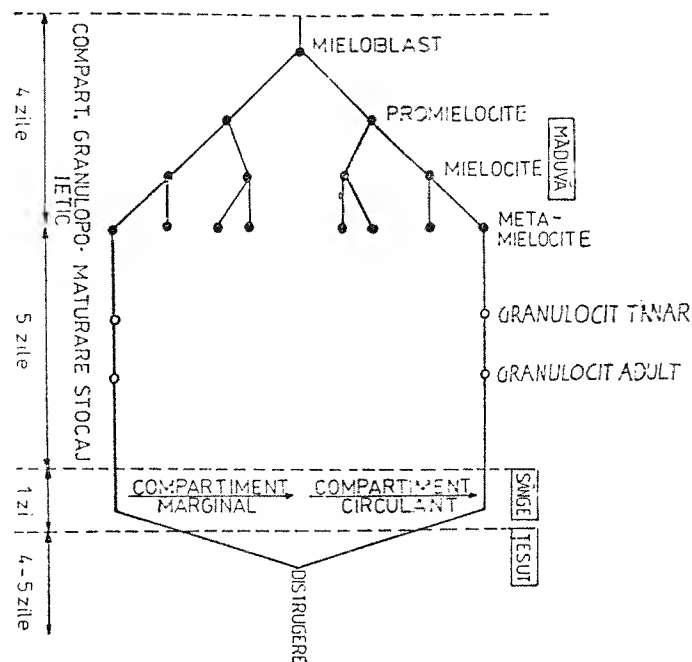


Fig. 92 Cinetica granulopoiezei.

la formele de granulocit tânăr neseșmentat, la cele de granulocit adult, șementat. Aceste forme sunt considerate ca reprezentând și o etapă de stocare a granulocitelor;

— *componenta sanguină*, reprezentată de granulocitele adulte care trec în sânge, unde circulă cel mult o zi. La acest nivel, celulele granulocitare se repartizează în două compartimente: circulant (antrenate în torantul circulator) și marginal (granulocitele fixate pe perețele capilar și care, relativ imobile, sunt gata de o intervenție locală imediată);

— *componenta tisulară*: din durată totală a vieții (cca 15 zile), granulocitele adulte circulă o zi în sânge, apoi are loc trecerea lor în țesuturi. La acest nivel, ele își îndeplinesc funcția timp de 4—5 zile, după care sunt distruse.

**Reglarea granulopoiezei.** Cercetarea mecanismelor de control ale granulopoiezei este dificilă *in vivo*, datorită faptului că granulocitele circulante, ușor de urmărit și cuantificat, formează un compartiment cu semnificație redusă pentru capacitatea și vitalitatea întregului sistem. Pe de altă parte, granulocitele medulare și tisulare sunt dificil de cuantificat. Datorită acestui fapt, mecanismele implicate în controlul granulopoiezei conțin încă numeroase elemente ipotetice. Se discută existența unor

mecanisme umorale locale și a unor mecanisme neuro-endocrine generale.

Ipotezele umorale au la bază următorii factori:

— *granulopoietina tisulară*. Existența unui factor umoral cu acțiune similară eritropoietinei a fost postulată datorită experimentelor pe animale cu leucofereză. Plasma acestora, la care s-a realizat îndepărtarea leucocitelor circulante, determină leucocitoză la animalele normale prin accelerarea maturării celulelor primare. Factorul causal, denumit leucopoietină, nu a putut fi încă izolat și identificat;

— *sistemul factorilor granulocitari*. Se consideră astăzi că granulocitele mature sunt capabile să regleze granulopoieza prin producerea unor factori inhibitori sau inductori. Factorii inhibitori ar bloca sinteza ADN și mitozele la nivelul mielocitelor. Factorii inductori ar reacționa accelerând eliberarea în circulație a leucocitelor medulare stocate;

— se discută prezența și mecanismul de acțiune a *sistemului chalon* — *antichalon*. Ambii factori ar fi produși de granulocitul matur. Chalonul are o specificitate redusă. Substanța, a cărei producere este stimulată prin leucofereză și blocată de leucotransfuzie, acționează blocând atât granulopoieza, cât și dezvoltarea altor serii leucocitare. Antichalonul ar acționa stimulând specific producerea ADN mielocitar. Sistemul se pare că este de fapt format din două grupe de factori.

Scăderea numărului de granulocite adulte ar favoriza producerea și activarea factorului de tip antichalon, în timp ce leucocitoza ar favoriza activitatea factorului de tip chalon. În principiu, mecanismul ar putea acționa și în reglarea producției celulare în alte țesuturi și sisteme, doar factorii fiind diferiți. Existența sistemului chalon — antichalon granulocitar a fost demonstrată prin izolarea și identificarea a doi factori granulocitari activi pe culturi de măduvă umană. Factorul de stimulare a coloniilor medulare (CSF), care activează granulopoieza, este o glicoproteină cu Mr de 45 000, produsă de monocite-macrofage, limfocite T stimulate și placentă. El a fost identificat în sânge și urină și ar fi un factor de tip antichalon. Activitatea CSF-inhibitoare (tip chalon) este atribuită unui grup de factori lipoproteici, în curs de identificare.

**Mecanisme neuro-endocrine generale:** granulopoieza este stimulată de toxinele microbiene, de resturile leucocitelor distruse, precum și de prezența unor proteine străine structurii organismului uman. Acești factori antigenici ar acționa declanșând reacții nervoase și endocrine.

Componenta nervoasă a mecanismului reglator este reprezentată de centrul simpatic al granulopoiezei din hipotalamus. Stimularea acestora cu unde ultracurte, în cadrul probei leucocitozei provocate, imaginată de prof. Gr. Benetato, determină creșterea cu 1 500—2 000/mm<sup>3</sup> a numărului de leucocite circulante și, în același timp, stimulează fagocitoza.

Componenta endocrină este reprezentată de intervenția a numeroase glande endocrine:

— sistemul hipofizo-corticosuprarenal; stimularea secreției de factor eliberator (CRF) hipotalamic determină secreția de ACTH din hi-



pofiza anterioară. Acesta determină creșterea secreției de glucocorticoizi din corticosuprarenală, care, exercitând efecte inhibitoare la nivelul măduvei, determină fenomene de eozinopenie și limfopenie. Eozinopenia este atât de constantă și caracteristică, încât a fost utilizată în cadrul testelor Thorn pentru cercetarea funcționalității axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal.

Alături de acțiunea ACTH, se consideră că hipofiza ar acționa stimulând granulopoieza și prin hormonii somatotrop și prolactină;

— tiroida a fost și ea implicată în reglarea granulopoiezei. Hipertiroidiile se însoțesc de eozinofilie cu limfocitoză, în timp ce hipotiroidia se caracterizează prin leucopenie;

— hormonii androgeni stimulează granulopoieza.

Splina intervine prin secreția unui factor stimulator, precum și prin faptul că este o zonă importantă în distrugerea leucocitelor.

#### 5.2.6.2. Funcțiile granulocitelor neutrofile și eozinofile

Așa cum s-a menționat deja (vezi mai sus), granulocitele își îndeplinesc funcțiile esențiale la nivel de țesuturi. Aceste funcții, legate de combaterea agenților antigenici pătrunși în organism, sunt reprezentate în esență de „acumularea focală“ fagocitică.

**Acumularea focală.** Faptul că leucocitele se acumulează în țesuturi la nivelul unde se cantonează agentul agresor este cunoscut de cca 127 de ani. Teoriile menite să explice mecanismul acestei focalizări au fost extrem de numeroase și nici până astăzi fenomenele nu sunt total elucidate.

Pătrunderea într-un teritoriu tisular a unui agent inflamator oarecare determină dilatarea capilarelor și venulelor din apropiere. Granulocitele își încetinesc circulația și se fixează pe peretele capilar (marginație). Ulterior, modificându-și forma prin emiteră de pseudopode, ele se strecoară printre celulele endoteliale în spațiul interstițial. Acest fenomen de diapedeză este urmat de deplasarea amoeboidă și acumularea focală în jurul agentului inflamator care a declanșat procesul. În esență, această acumulare focală este consecința unei migrări direcționate. Direcția de migrare este dictată prin fenomenele de chimiotactism pozitiv (atrakție) și negativ (respingere). Deși termenul sugerează doar intervenția mecanismelor chimice, chimiotactismul recunoaște la origine fenomene atât fizice, cât și chimice.

**Mecanismele fizice** sunt reprezentate în principal de atrakția electrostatică dintre leucocitele încărcate pozitiv și focarul inflamator electric negativ, datorită acumulării de acizi organici rezultați din distrugerile tisulare. Aceste distrugeră apar în cazul infecțiilor datorită echipamentului enzimatic al agentului patogen, format din invazină (hialuronidază) și diverse proteaze. Mecanismul de atrakție electrostatică a putut fi reprodus *in vitro*, cu ajutorul suspensiilor de rășini anionice sau cationice. În mediul de cultură, granulocitele se fixează pe particulele de rășini anionice și sunt respinse de cele cationice. Alături de

atrakția electrostatică, migrarea granulocitelor spre focarul inflamator se consideră a fi favorizată de prezența suprafețelor rugoase și tensiunea superficială scăzută din focar. Ca și factorii chimici discutați mai jos, aceste fenomene fizice determină zona de membrană în care devine posibilă emiterea pseudopodelor ce permit deplasarea.

**Mecanismele chimice** presupun existența unor factori care, produși de țesutul lezat, creează, prin difuziune la distanță, un gradient de concentrație de minimum 1% ce poate fi „perceput“ și „urmărit“ de granulocit. Dintre acești factori, unii determină fenomene de chimiotactism pozitiv (atrakție), în timp ce alții exercită efecte chimiotactice negative (respingere).

Chimiotactismul se explică prin receptori specifici ficși sau mobili la chemoatrakțanți, situați pe suprafața membranei leucocitare. Acțiunea acestor receptori determină fluxuri ionice (influx de  $Ca^{2+}$  sau  $Na^{+}$ ), cu depolarizare inițială, urmată de hiperpolarizare ulterioară (eflux de  $K^{+}$ ), cu scăderea sarcinilor de suprafață, creșterea adezivității și modificări de volum. Acumularea și sechestrarea de calciu permit agregarea și dezagregarea microtubulilor. Aceste modificări ale aparatului contractil alături de deformabilitatea membranei reprezintă mecanismul deplasării orientate la care participă și nucleotidele ciclice (cGMP).

Dintre substanțele chimiotactice pozitive se pot cita: ioni de calciu eliberați de țesuturile distruse; leucotoxinele tisulare eliberate prin distrugerile tisulare datorate agenților termici, mecanici sau chimici; ATP, ADP, bradikininele, toxinele bacteriene, opsoninele (factori nespecifici circulanți, de natură proteică, care joacă un rol de activare a procesului de acumulare focală); anticorpii specifici la antigenul tisular (care formează complexe antigen-anticorp, capabile să atragă granulocitele); sistemul complement (un sistem de nouă factori serici, ce se activează în prezența complexului antigen-anticorp). Sistemul complement acționează favorizând imunoaderența sau chimiotactismul apropiat. Astfel, factorul 3 al sistemului complement (C3) se fixează simultan pe complexul antigen-anticorp și pe suprafața neutrofilului, determinând aderența lor. Această fenomen poate apărea și în cazul plachetelor, celulelor macrofage, eritrocitelor. O parte din factorii sistemului complement sunt solubili. Ei creează un gradient de concentrație care poate fi „recunoscut“ de esterazele (serin esteraza) și ATP-aza leucocitară. În acest fel, leucocitul ar fi ghidat în cursul deplasării sale spre focar. Factorii C3 și C5 determină deplasarea neutrofilelor și acționează asupra bazofilelor, determinând eliberarea de histamină. Complexul de factori C5, C6, C7 „atrage“ eozinofilele.

Chimiotactismul negativ este determinat de o serie de factori chimici, cum ar fi leucocidinele (toxine microbiene), anestezicele, blocanții glicolizei anaerobe și unii hormoni (hidrocortizon, prednisolon).

**Fagocitoza.** Descriș de Mecnikov (1883), fenomenul este denumit astfel de la grecescul „fagein“ (a mânca) și „citos“ (celulă). Fagocitoza este definită ca fiind mecanismul celular de apărare a organismului de elementele corpusculare și macromoleculare. Ea se asociază de obicei cu pino-

citoza, care se adresează însă elementelor solubile. După Levaditi, fagocitoza s-ar desfășura în patru etape:

1. *Aderare*: pseudopodele granulocitului se fixează pe suprafața corpusculului de epurat. Această aderență se realizează prin factori fizici (fuziunea corpusculului, electronegativitatea sa) și factori chimici (modificări locale ale membranei leucocitare). Aderența este favorizată și de prezența unor factori chimici, cum ar fi opsoninele și factorii sistemului complement. Procesul de aderare constă, în esență, din fixarea particulei de fagocitat (antigen) la nivelul unor receptori de pe suprafața membranei fagocitului. Această fixare directă este foarte rară deoarece, în mod obișnuit, antigenele și mai ales agenții microbieni sunt echipați cu structuri de suprafață antifagocitare (capsule, toxine etc.). Acești agenți antifagocitari trebuie în prealabil „opsonizați” (inactivați) prin fixarea opsoninelor termostabile (anticorpi) sau termolabile (factorii sistemului complement). Pe suprafața leucocitului există, de obicei, receptori pentru complement (mai ales C3b) și pentru anticorpi (Fc), ce permit fixarea complexului corespunzător cu antigenul. Acțiunea receptorilor Fc reprezintă semnalul pentru înglobarea materialului fixat.

2. *Înglobare*: pseudopodele se gelifică, retractându-se. Particula străină de organism este înglobată într-o veziculă membranară, numită fagozom. Această veziculă proemină în citoplasmă, unde este înconjurată de organele celulare și, după scurt timp, se detașează de membrană.

3. *Digestie*: lizozomii fagocitului fuzionează cu fagozomii, formând fago-lizozomul (lizozom secundar). Aceasta s-ar datora acumulării de acid lactic care, prin scăderea pH-ului, determină instabilitatea membranelor citoplasmice care se contopesc. Odată fuziunea realizată, hidrolazele lizozomale sunt injectate în interiorul fagozomului, începându-și acțiunea distructivă. Astfel, lizozimul și alte enzime de acest tip blochează oxidările în germenul înglobat, îi modifică permeabilitatea și determină astfel liza membranei sale. Aceeași acțiune de distrugere a membranei este exercitată prin peroxidizii de brom, iod și clor proveniți din acțiunea mieloperoxidazei și din șuntul hexozomonofosfat. Acești peroxizi se fixează pe resturile tirozinice din membrană, determinând fenomenele de liză.

Energia necesară digestiei fagocitare provine, pe de o parte, din activitatea glicogenolizei, care mărește producția de acid lactic. Pe de altă parte, crește de cca 10 ori captarea de oxigen și glucoză.

Formarea fago-lizozomilor este favorizată și de creșterea sintezei și incorporării lipidelor necesare noii structuri membranare.

4. *Distrugerea leucocitelor* reprezintă ultima etapă (facultativă) a fagocitozei. Prin excesul de toxine eliberate în urma distrugerii germenilor sau chiar prin fenomene de autoliză datorate enzimelor lizozomale eliberate în citoplasmă, leucocitul este distrus și transformat într-un globul de puroi.

Funcția secretoare a leucocitelor în cursul inflamației. Eliberarea enzimelor lizozomale (citaze) în afara leucocitelor a fost intuită încă de Medinikov. Laureatul premiului Nobel (1903) lega acest fenomen de le-

zarea sau chiar distrugerea leucocitului în cursul fagocitozei. Astăzi se știe că această eliberare este un adevărat proces secretor realizat de leucocitele intacte și joacă un rol esențial în reacțiile locale și generale ale procesului inflamator. Secreția se realizează atunci când fago-lizozomul nu este complet separat de membrana celulară, menținând încă o comunicare cu mediul extern (regurgitare). Este posibilă și apariția unei exocitoze, ca urmare a activării receptorilor fără fagocitoză. Prin aceste procese sunt eliminate în mediul extracelular trei categorii de mediatori ai inflamației: este vorba de grupul radicalilor liberi (anionul superoxid, apa oxigenată, radicalii hidroxil, oxigenul atomic etc.), grupul derivaților de acid arahidonic membranar (endoperoxizi, tromboxani, prostaglandine) și, în fine, grupul enzimelor lizozomale (colagenaze, elastaze, cathepsine).

Dintre acești factori leucocitari, mai importanți sunt:

— *enzimele lizozomale*: ajunse în afara granulocitului, aceste enzime atacă și distrug membranele bazale ale epitelului vascular. Astfel, în cazul glomerulilor renali, ele determină leziunile de glomerulonefrită acută. De asemenea, acțiunea acestor enzime stă la baza fenomenului Arthus, reprezentat de edemul și necroza locală declanșată prin injectarea subcutanată a antigenului la animalul sensibilizat. Prin același mecanism se produc și o serie de alte reacții vasculare locale sau sistemice, care favorizează ieșirea și acumularea focală a leucocitelor, având însă o serie de consecințe funcționale nefavorabile (lezarea renală, invazia agentului patogen, alterarea irigației unor teritorii).

Enzimele lizozomale acționează și prin activarea sistemului kinin-formator (vezi capitolul circulație). Ele determină eliberarea a mari cantități de polipeptide de tipul bradikininei. Acești hormoni locali măresc permeabilitatea, determină instalarea unei vasodilații puternice și activează fagocitoza.

În fine, un ultim efect al acestor enzime lizozomale este și acela de activare a sistemului complement (vezi mai sus);

— *SRSA (slow reacting substance of anaphylaxis)* reprezintă un factor leucocitar leucotrienic eliberat în cursul fagocitozei. El acționează asupra granulocitelor bazofile, determinând eliberarea de histamină. Acțiunea puternic arteriolo- și capilarodilatatoare a acestei amine, combinată cu efectele sale venoconstrictoare, o fac să reprezinte un element declanșator în stările de șoc anafilactic;

— *proteinele bazice* de natură leucocitară, ajunse în mediul focalului inflamator, participă la permeabilizarea vasculară din teritoriu, precum și la fenomenele de degranulare a mastocitelor (vezi mai jos). S-au descris patru tipuri în această categorie de proteine;

— *pirogenul*: această denumire se referă la substanțe de natură proteică, cu Mr de 10 000. Eliberate de leucocite în focarul inflamator, ele pătrund în circulație și determină, prin stimularea centrilor termogenezei din hipotalamus, reacția febrilă ce însoțește evoluția focalului;

— *tromboplastina neutrofilică*: granulocitele conțin și eliberează în cursul fagocitozei acest factor procoagulant. Alături de acesta, s-ar elibera și o serie de factori cu efecte anticoagulante.



Din cele sumar prezentate, rezultă că produșii de secreție leucocitară sunt capabili să declanșeze fenomene inflamatorii de mare extindere, a căror dezvoltare necontrolată poate duce la riscuri majore pentru integritatea morfo-funcțională a organismului. Controlul acestor reacții și menținerea în limite rezonabile a cantității de factori activi secretați se realizează printr-o serie de inhibitori endogeni ai inflamației. Astfel, ceruloplasmina circulantă (superoxid dismutază) limitează cantitatea de radicali liberi, iar antiproteazele (alfa<sub>1</sub>-antitripsina și alfa<sub>2</sub>-macroglobulinele) blochează hidrolazele lizozomale secretate. Concentrația de derivați arahidonici este limitată prin însăși turnover-ul rapid ce îl caracterizează. De altfel, prostaglandinele stabile (PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>) blochează secreția de hidrolaze lizozomale.

### 5.2.6.3. Funcțiile granulocitelor bazofile (mastocite)

Mastocitele sunt granulocite specializate în direcția stocării și eliberării de histamină. Ele furnizează cca 1/2 din histamina circulantă. Eliberarea aminei biogene se realizează astfel: într-un prim moment membranele citoplasmice fuzionează în jurul granulelor individuale; ulterior, granulele fuzionează între ele, formând vacuole mari; în final are loc descărcarea vacuolelor la exterior, prin ruperea membranei celulare.

Mecanismul de eliberare utilizează energia rezultată din glicoliză și este activat de prezența ionilor de Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, precum și de serin esterazele tisulare și leucocitare. Procesul este blocat de adenozin monofosfatul ciclic (cAMP).

### 5.2.6.4. Complexul monocite-macrofage

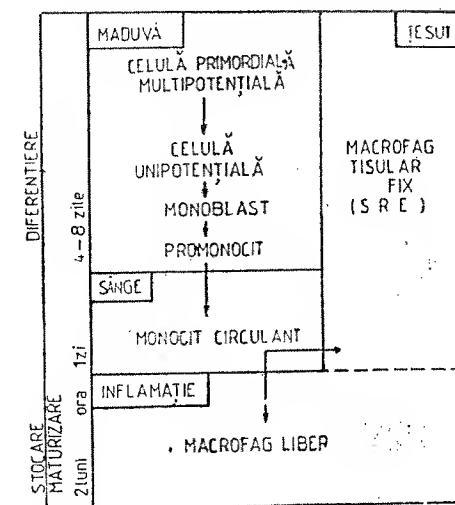
Este un ansamblu celular circulant, cu largă variabilitate, caracterizat prin origine și funcție comune. Celulele acestui complex prezintă și particularități morfologice în funcție de țesutul în care ajung și acționează.

Celulele complexului monocite-macrofage provin din aceeași celulă mezenchimală nediferențiată.

La nivel de măduvă, celula stem multipotențială, suferind un proces de programare mieloidă, se transformă într-o celulă unipotențială. Aceasta generează prin diferențiere monoblastul, capul de serie al complexului care dă naștere prin diviziune promonocitului și apoi monocitului sanguin circulant. Diferențierea medulară durează cca 3—4 zile. Monocitul, odată eliberat în sânge, nu circulă decât 1—4 zile, după care, prin diapedeză, pătrunde în țesuturi, unde se maturizează definitiv și este stocat pentru perioade de 2 luni până la ani de zile sub formă de macrofage libere (fig. 93).

Un alt component tisular al complexului monocite-macrofage este grupul macrofagelor fixe. Ele sunt deosebit de dezvoltate în tractul gastro-intestinal, ficat (celulele Kupfer) și splină, unde formează sistemul reticulo-endotelial (SRE). Aceste celule monitorizează fluxurile lichidiene (sânge sau limfă) ce trec peste ele sau în apropierea lor. Raporturile lor

Fig. 93. Cinetica complexului monocite-macrofage.



cu capilarele sinusoide sunt diferite în funcție de țesut și ele reflectă modul specific de acțiune a celulelor. Dacă în ficat macrofagul se află chiar în sângele capilar fără legături vizibile cu endoteliul, în splină și măduva osoasă macrofagele sunt complet extravasculare, iar în ganglionii limfatici formează însăși pereții unor sinusuri limfatice.

În funcție de necesitățile organismului macrofagele fixe pot deveni mobile și invers. În inflamații, trecerea monocitelor din circulație în țesuturi se accelerează semnificativ. Unele macrofage tisulare se pot divide.

**Date de morfologie funcțională.** Monocitele circulante pot fi de dimensiuni mari (20—30 μm diametru) sau mici (15—20 μm diametru). Nucleul, situat excentric, este rotund sau oval. Forma celulei depinde de starea sa funcțională. Monocitele în mișcare au, în general, o formă triunghiulară, cu unul dintre vârfuri rămas în urmă. Monocitele aderente pe o suprafață (sticlă) se aplatizează, nucleul rămânând central. În acest caz, marginile celulei devin franjurate și prezintă mișcări ondulatorii caracteristice.

Macrofagele tisulare sunt extrem de variate ca aspect și au organele bine dezvoltate. Diametrul variază între 20—50 μm.

**Funcții.** Funcția fagocitară diferă, după cum este vorba de forma liberă sau de cea fixă.

Macrofagele libere se deplasează spre particula de fagocitat prin fenomene chemotactice declanșate de factori mediatori similari cu cei enumerați mai sus. Se descrie în cazul macrofagelor așa-zisul necrotactism (atractiva de către resturile celulare distruse din focarul inflamator). Spre deosebire de granulocite, macrofagul poate fagocita un număr mai mare

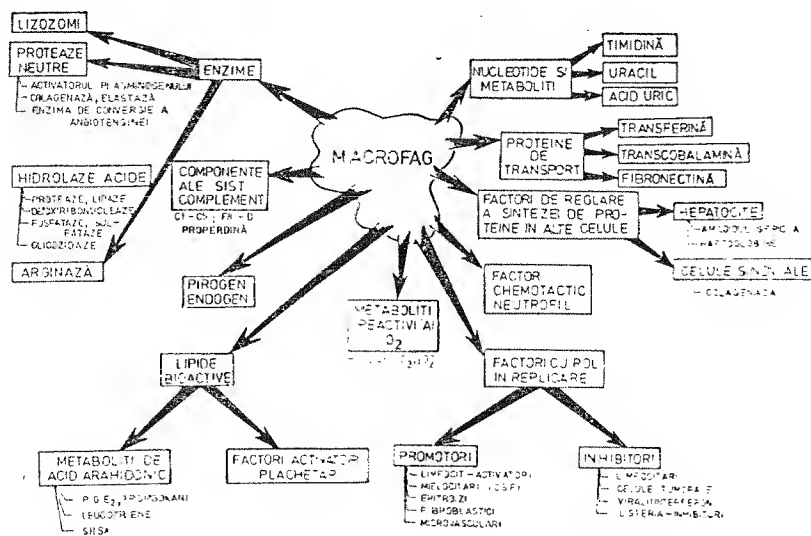


Fig. 94. Funcția de secreție a macrofagelor.

de particule voluminoase. Procesele de pinocitoză și micropinocitoză sunt, de asemenea, foarte active.

Macrofagele fixe (din ficat, ganglioni limfatici) participă la epurarea circulației fie prin extinderea de pseudopode, fie prin deschiderea unor vacuole de captare la suprafață.

**Funcția secretoare** (rhagocerină) pare a fi mult mai dezvoltată decât s-a bănuit inițial și compoziția secreției pare a diferi de la o zonă la alta și de la o circumstanță la alta. Ca și în cazul fagocitelor, prin aceste secreții macrofagele au o participare majoră la funcția de apărare locală și generală (fig. 94).

**Funcția imunitară:** macrofagele interacționează complex cu limfocitele în realizarea apărării specifice a organismului. În acest domeniu, datele și interpretările sunt deosebit de dinamice și departe de a fi definitive.

Interacțiunea macrofagelor cu limfocitele are loc în două etape: etapa de inducere a răspunsului imun, în cursul căreia macrofagul prezintă antigenul limfocitelor T și B în vederea declanșării răspunsului imun; etapa efectoare a imunității celulare (hipersensibilitate întârziată), în cursul căreia limfocitele T activate activează la rândul lor macrofagele în vederea distrugerii antigenului. Antigenul fagocitat este scindat incomplet de macrofag.

Astfel se izolează fragmentele caracteristice ale structurii moleculare antigenice, care reprezintă informația antigenică. Această informa-

ție este transmisă limfocitelor T, ce activează limfocitele B, care, pe baza ei, își modifică metabolismul proteic, în sensul sintezei anticorpilor specifici antigenului în cauză. Transmiterea acestei informații de la macrofag la limfocit poate avea loc sub formă complexată sau direct. Fragmentul antigenic, fie că se fixează pe ARN macrofagic, fie că determină producerea în macrofag a unui ARN informațional. În ambele cazuri, urmează o etapă de expulzare a informației astfel prelucrate, care este preluată de limfocit în circulație. Transferul poate avea loc și direct. Pe suprafața macrofagului conținător de informație antigenică se fixează un grup de limfocite, formând așa-zisa „insulă imunologică”, frecventă în măduvă, țesutul reticulo-endotelial și limfocitar. În aceste condiții, limfocitul preia direct informația antigenică complexată cu ARN, fără a mai trece printr-o fază circulantă.

În momentul transferului de informație, macrofagul secretă factorii ce inhibă acest proces, controlându-i astfel evoluția. În mod normal, macrofagele nu sunt capabile să distrugă toate formele antigenice. Abia după activarea limfocitelor T, acestea secretă limfokine capabile să inducă o creștere marcată a activităților citocide ale macrofagelor. În rândul acestor factori se includ astăzi: MIF (factorul de inhibare a migrării macrofagelor); MAF (factorul de activare a macrofagelor), factorul chemotactic macrofagic etc. Venind în contact cu acești factori, macrofagul își crește nivelul activității metabolice (creșterea absorbției calciului, a glucozaminei, producere de prostaglandine, de activatori ai fibrinolizei, ai factorilor sistemului complement), crește activitățile: pinocitotică, microbicidală, antitumorală, citotoxică etc.

**Funcția metabolică:** macrofagele participă la eritrocaterază, degradarea hemoglobinei și reciclarea fierului (vezi mai sus). Prin numeroasele esterase conținute, ele sunt implicate în metabolismul și sinteza a numeroase lipide (steroidi, lipide aterogene). Ele reprezintă o sursă semnificativă de uree, fixează și degradează insulina, eliberează factori ce induc fibrozarea (cicatrizarea) leziunilor.

### 5.2.7. LIMFOCITELE

Limfocitele sunt celule caracterizate printr-o mare plasticitate și un deosebit dinamism morfologic și funcțional. În funcție de dimensiuni, se descriu limfocite mici (4—10 μm) și mari (20—30 μm). Cele din urmă au un mare număr de organite celulare. Când limfocitele au nucleul cu cromatina dispusă sub formă de „spite de roată”, sunt denumite plasmocite. De obicei, acestea nu apar în circulație, fiind cantonate în țesutul limfoid și focarul inflamator. La microscopul electronic, suprafața limfocitelor este extrem de neregulată. În culturi celulare iau forma unei oglinzi de mână. Forma lor se datorează prezenței unui uropod, format din microvilozități rigide. Uropodul ar fi implicat în transferul informației antigenice.

Limfocitele îndeplinesc, ca și restul elementelor leucocitare, rolul de efectori în funcția de apărare. Procesele vitale, de la nivel de ce-

lulă până la nivel de organism întreg, se află în permanență sub amenințarea creată de prezența agresorilor biologici (antigenici), pătrunși în țesuturi sau în circulație. Din rândul factorilor antigenici fac parte microorganismele, virusurile, celulele străine (hematii, grefe etc.), proteinele străine sau chiar țesuturile și proteinele proprii, dar care au suferit mutații sau distrugerii parțiale. Acestor multitudini de agresori li se opun *mijloacele de apărare ale organismului*. În funcție de specificitatea acestor mijloace față de un anumit antigen, se descriu două sisteme de apărare imunitară: nespecifică și specifică.

## 5.2.8. IMUNITATEA

### 5.2.8.1. Imunitatea specifică și nespecifică

Imunitatea este suma tuturor mecanismelor de apărare naturală ce protejează individul de agresiunea microorganismelor invazive: bacterii, virusuri, fungi, paraziți.

Funcția defensivă este asigurată de limfocite, fagocite (monocite, granulocite neutrofile) și o varietate de celule accesorii (granulocite eozinofile și bazofile, mastocite, plachete și celule prezentatoare de antigen). Acest sistem celular este distribuit difuz în organism, dar tinde să se grupeze într-un număr de organe limfoide, care cuprinde măduva hematogenă, timusul, splina și ganglionii limfatici. Aglomerări ale acestor celule se întâlnesc în țesuturile expuse mai frecvent la pătrunderea agenților patogeni, de exemplu în mucoasa digestivă și în cea a aparatului respirator (țesut limfoid asociat mucoaselor). Țesuturile limfoide sunt divizate funcțional în organe primare și secundare. Organele limfoide primare sunt timusul și bursa Fabricius (păsări) sau echivalentul funcțional al bursei la mamifere — măduva hematogenă. Organele limfoide secundare sunt ganglionii limfatici, splina, țesutul limfoid difuz și foliculii limfoizi. Variatele componente celulare interacționează, producând un răspuns imun coordonat și orientat spre eliminarea patogenilor și restrângerea la minimum a leziunilor produse de aceștia.

Există două tipuri de imunitate: a) nespecifică și b) specifică.

Mecanismele fiziologice ale imunității înăscute nu sunt dependente de o recunoaștere specifică a structurilor străine: o aceeași barieră defensivă (piclea, epitelile mucoaselor, enzimele din secreții, fagocitele, complementul, interferonii) conferă protecție față de diverși agenți patogeni sau potențial patogeni.

Răspunsul imun specific (adaptabil sau dobândit), ce este inițiat de expunerea la sau contactul cu o anume substanță ori structură străină (numită antigen), presupune proliferarea limfocitelor, diferențierea și maturarea lor, secreția de factori solubili și anticorpi capabili de a reacționa cu antigenul și „memorarea” agentului agresor (răspunsul imun primar). La un contact ulterior cu același agent răspunsul este mai rapid, mai amplu și mai exact orientat, prin afinitatea crescută a anticorpilor și prin reacția mai promptă a celulelor sensibilizate. Rezistența

conferită organismului agresat este mult sporită (răspuns imun secundar). Celulele implicate în reacțiile care conduc la un răspuns imun specific sunt programate să recunoască antigenul. Antigenul selectează acele celule care poartă receptori cu specificitatea corespunzătoare structurii sau conformației sale și generează, pe calea proliferării și a diferențierii, expansiunea unei clone de celule reactiv-specifice. Acest proces este numit selecție clonală.

Astfel, reacției imune specifice i se pot descrie patru caracteristici esențiale:

1. o fază de inducție, care cuprinde evenimentele de selectare și activare a limfocitelor în intervalul de timp ce urmează imediat expunerii la antigen;
2. abilitatea de a distinge, în cursul fazei efectorii, propriul de străin;
3. specificitatea, care restrânge reacțiile mediate prin anticorpi ori limfocite sensibilizate strict asupra antigenului omolog (declanșant);
4. memoria imunologică, care permite reactualizarea reacției la o reîntâlnire ulterioară cu antigenul grație persistenței unor limfocite specializate în acest scop (limfocitele cu „memorie”).

Răspunsul imun specific este mediat prin două mecanisme interdependente: umoral și celular.

Imunitatea umorală implică funcția limfocitelor B — burso-dependente (la păsări) sau derivate din măduva hematogenă (la mamifere). Celulele B exprimă receptori imunoglobulinici de o singură specificitate pe suprafața lor. Când acești receptori interacționează cu un antigen corespunzător, celula este activată, proliferază clonal, se diferențiază în plasmocit, care secretă cantități mari de imunoglobuline. Aceste imunoglobuline secretate reacționează specific cu același antigen care a activat inițial limfocitul B în repaus. Imunoglobulinele, ca proteine din fracția plasmatică a serului, reprezintă componenta umorală, solubilă, a sistemului imun specific.

Imunitatea celulară, sau mediată celular, implică funcția limfocitelor T (derivate din timus). Celulele T exprimă pe suprafața lor molecule-receptor care, structural, sunt similare imunoglobulinelor, fiind specifice pentru un anume antigen.

Când antigenul omolog vine în contact cu acest receptor, el produce activarea, proliferarea și diferențierea celulei T. Rezultatul final al acestei expansiuni este reprezentat de apariția unei varietăți de sub-seturi celulare T cu diverse funcții. Aceste celule, pe care le întâlnim în sângele periferic și țesutul limfoid, sunt componenta celulară a sistemului imun specific.

Deși termenii de „umoral” și „celular” sau „mediat celular” se referă, de obicei, la răspunsul imun specific, răspunsurile umorale și celulare pot fi, de asemenea, nespecifice (implicând funcția fagocitelor sau activarea complementului).

### 5.2.8.2. Componentele sistemului imun nespecific

Prima linie de apărare antiinfecțioasă — sistemul imun nespecific — oferă protecție prin următoarele componente: bariere mecanice, inhibitori chimici și biochimici, factori fiziologici, fagocitoză, opsonizare, factori umorali, limfocite.

Barierile mecanice împiedică atașarea și penetrarea agenților infecțioși. Această funcție este asigurată de pielea intactă și mucusul suprafețelor mucoase.

Colonizarea și dezvoltarea bacteriilor este prevenită de acțiunea a numeroase substanțe întâlnite în produșii de secreție: acizii organici din secreția glandelor sebacee, acidul clorhidric din stomac, acizii grași, acizii biliari, enzimele din salivă, lizozimul din lacrimi, lactoferina, tripsina, spermina.

Dintre factorii fiziologici ce contribuie la imunitatea nespecifică putem reține: a) temperatura corpului: multe microorganisme se dezvoltă precar la 37°C; b) presiunea de oxigen: crescută în special în plămâni, inhibă creșterea anaerobilor; c) balanța hormonală: o creștere a corticosteroidelor deprimă răspunsul inflamator și scade rezistența la infecții.

Fagocitoza reprezintă un mecanism central în imunitatea innăscută, fiind procesul prin care substanțele particulare, cum ar fi bacteriile, sunt ingerate de o celulă și distruse. Fagocitoza este o formă a endocitozei și se deosebește de pinocitoză sau de procesul de internalizare a lichidelor și soluțiilor. Funcția de fagocitoză necesită și presupune: energie generată de metabolismul glucozei, sinteză de noi membrane celulare și un sistem activ de proteine contractile citoplasmice. Fagocitele pot fi întâlnite în țesuturi sau sunt libere în circulație. Leucocitele polimorfonucleare neutrofile (PMN-N) sunt granulocitele din circulație capabile să migreze rapid, ca răspuns la invazia locală a microorganismelor. Într-un număr mult mai mic decât polimorfonuclearele neutrofile, monocitele pot, de asemenea, migra din circulație în afara vasului, unde se diferențiază în macrofage tisulare. Strategie plasate, aceste celule se întâlnesc pretutindeni: în alveolele pulmonare, splină și ganglioni limfatici, sinusoidale hepatice (celulele Kupfer), cavitatea sinovială (celulele A sinoviale), țesutul conjunctiv (histiocitele), rinichi (celulele mezangiale), creier (celulele microgliale). Migrarea fagocitelor din capilare prin traversarea endoteliului — diapedeza — este favorizată de creșterea permeabilității capilare și se face spre sediul infecției, pe direcția gradientului de concentrație realizat de acumularea unor factori solubili (factori chemotactici) la locul de pătrundere a agentului patogen. Această mobilizare și mișcare orientată se numesc chemotaxie.

După realizarea contactului cu elementul particulat și legarea acestuia de suprafața celulară, fagocitul îi înglobează treptat în interiorul celulei, prin invaginarea membranei. Acest proces de activare a membranei duce, în final, la formarea unei vacuole fagocitice în citoplasmă, numită fagozom. Lizozomii — saci citoplasmatici cu enzime, conectați la fața internă a membranei — fuzionează cu fagozomul, realizând fagolizozomul. În interiorul fago-lizozomului, materialul străin înglobat este

digerat pe cale enzimatică. Lizozomii conțin în proporții diferite două categorii de granule: 33% primare (azurofile) și 67% secundare. Cele primare conțin numeroase enzime hidrolitice: mieloperoxidază, lizozim și proteine bazice (cationice) bogate în arginină. Granulele secundare conțin: fosfatază alcalină, lactoferină, lizozim. Enzimele acestor granule secundare sunt primele eliberate în fagozom, de obicei înainte ca vacuola să se fi închis complet. Astfel, ele sunt expulzate parțial și în spațiul interstițial, eliminarea lor fiind denumită exocitoză. Evenimentele metabolice din timpul fagocitozei produc un număr de metaboliți toxici ai oxigenului: anion superoxid (oxigen molecular ce captează un electron în plus), apă oxigenată, radical hidroxil, oxigen singlet (unul din electroni se deplasează pe o orbită cu energie mai mare). Toți acești produși, foarte instabili, sunt în același timp și foarte toxici pentru bacterii.

Pe lângă liza intracelulară a elementelor particulare străine, macrofagele secretă numeroși compuși cu efect protector pentru organism. Dintre aceștia distingem: factori de diferențiere celulară, factori citotoxici (factorul de necroză tumorală — TNF), pirogeni endogeni (interleukina-1 și interleukina-6 — IL-1, respectiv IL-6), componente ale complementului (de la C1 la C5, properdina, factorii B, D, I, H). Sunt eliberate, de asemenea, variate proteine plasmatice și factori de coagulare,  $\alpha$ -interferon (IFN- $\alpha$ ), enzime hidrolitice (colagenaze, lipaze, fosfataze), metaboliți ai acidului arahidonic (prostaglandine, tromboxani și leucotriene).

Fagocitoza poate avea loc în mod direct, în urma legării nespecifice a bacteriei de suprafața celulară, sau poate fi remarcabil amplificată și facilitată în urma opsonizării microorganismelor.

Opsoninele sunt substanțe prezente în plasmă și ser ce se leagă de elementele particulare și le conferă astfel o susceptibilitate mult sporită la fagocitoză. Opsoninele găsite în ser includ: produșii de clivare a componentelor complementului (C3b, C5b), anticorpii (mai ales IgG<sub>1</sub> și IgG<sub>3</sub>, dar și IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>4</sub> și IgA).

Celulele fagocitice posedă receptori membranari pentru aceste molecule, ceea ce facilitează legarea materialului străin de suprafața celulară. Proteina C reactivă, fibronectina, leucotrienele acționează, de asemenea, ca substanțe opsonizante. La acțiunea fagocitelor se mai adaugă, ca elemente ale apărării nespecifice — antibacteriene sau antivirale, o serie de alți factori umorali și celulari. Complementul, interferonii (IFN- $\alpha$ , secretat de leucocite, IFN- $\beta$ , secretat de fibroblaști) și limfocitele natural ucigăse (NK — *Natural Killer*). Complementul, sau sistemul complement, este un grup de factori format din cel puțin 15 proteine serice, care, în mod normal, sunt inactive funcțional. Asemănător cu alte sisteme enzimice din plasmă (coagulare, fibrinoliză), activarea sistemului complement de către un stimul declanșator (de exemplu, bacterii) produce un răspuns rapid, amplificat, mediat de un fenomen de cascadă, unde produsul unei reacții este catalizatorul enzimatic al următorului component din sistem. Activarea cascadei comple-

mentului are efecte funcționale variate, producând opsonizarea și liza bacteriilor, formarea de factori chemotactici, eliberarea de histamină, serotonină și alți compuși vasoactivi prin activarea mastocitelor și bazofililor, cu stimularea, astfel, a răspunsului inflamator.

Activarea complementului poate avea loc pe două căi, denumite calea clasică și calea alternativă. Calea alternativă este inițiată de pătrunderea bacteriilor și reprezintă o manieră de reacție imună nespecifică. Calea clasică este declanșată de prezența anticorpilor, fiind un mecanism al imunității adaptabile, specifice, mai recent apărut în evoluție. Ambele căi evoluează în trei faze:

1. un eveniment de „recunoaștere”, ce inițiază cascada complementului;
2. o fază de amplificare, care realizează activarea fracțiunii C3, component critic al cascadei;
3. o fază de atac membranar, ce culminează cu formarea de canale în membrana celulară și liza țintei.

Cele două căi (alternă și clasică) diferă în ceea ce privește fazele de inițiere și amplificare, faza de atac membranar fiind identică.

Răspunsul imun nespecific este identificat, de asemenea, la nivelul unor celule limfoide. Aceste limfocite, care conțin adesea granulații citoplasmice azurofile, sunt citotoxice față de o varietate de ținte celulare, în absența oricăror expuneri anterioare la antigen. Aceste limfocite se numesc celule naturale (spontan) ucigăse (NK). Celulele NK au o funcție citotoxică față de celule autologe infectate viral și unele celule tumorale. Se pare că ar avea un rol în unele infecții bacteriene, parazitare sau micotice. Sunt implicate, de asemenea, în reglarea hematopoiezei. Ele acționează asupra celulei-țintă în urma unui contact celular intim și a eliberării de perforine din granulele citoplasmice. Perforinele eliberate polimerizează tubular și se inseră în membrana celulei-țintă, care este astfel lizată. Perforinele au o structură și un mod de acțiune asemănătoare cu cele ale sistemului complement. Celulele NK nu posedă o specificitate antigenică și nu dobândesc memorie imunologică în urma expunerii la celule infectate viral sau tumorale.

### 5.2.8.3. Antigene și imunogenitate

Răspunsul imun specific, declanșat de pătrunderea în organism a unei macromolecule sau a unei celule străine, este caracterizat prin apariția de proteine specifice — anticorpi, ce reprezintă produsul final de secreție a limfocitelor B sau/și a limfocitelor specific reactive, numite celule T. Anticorpii sunt receptori ai sistemului imun, care recunosc și leagă specific anumite structuri moleculare. Structurile moleculare ce pot fi recunoscute și legate specific de către receptori sistemului imun se numesc antigene.

Ceea ce este străin (*non-self*) față de planul propriu de organizare biologică a individului (*self*) poate declanșa, în urma contactului cu sistemul imun, un răspuns imun. Substanțele străine (antigenele) ce induc

răspunsuri imune posedă două proprietăți: imunogenitate și antigenitate.

a) *Imunogenitatea* reprezintă capacitatea inherentă a unei substanțe de a induce un răspuns imun specific, exprimat prin formarea de anticorpi sau/și de limfocite imune. În aceste condiții, substanța poate fi denumită și imunogen.

b) *Antigenitatea*, sau reactivitatea specifică, este proprietatea unei substanțe de a reacționa specific cu anticorpii sau limfocitele pe care le-a generat.

Proprietatea substanței conferită de antigenitate este deosebit de importantă. Reacția antigen-anticorp este probabil cea mai specifică reacție cunoscută în biologie.

Substanțele imunogenice sunt întotdeauna antigenice. Substanțele care posedă proprietatea de antigenitate nu sunt în mod necesar imunogenice. Această situație este evidentă în cazul haptanelor.

*Haptenele* sunt „antigene parțiale”, putând reacționa cu limfocitele imune sau cu anticorpii. Cu toate acestea, haptenele nu sunt imunogenice: ele nu pot să declanșeze singure producerea de anticorpi ori limfocite reactiv specifice. Haptenele sunt, de obicei, molecule prea mici pentru a fi în același timp și imunogenice. Dacă haptena este cuplată pe o moleculă-purtător, ea devine înzestrată cu proprietăți imunogenice. Moleculele purtătoare pot fi: albumine, globuline ori polipeptide sintetice. Exemple clasice de haptene în medicina clinică sunt antibioticele, analgezicele ori alți compuși cu greutate moleculară mică. Odată introduse în organism, drogurile se cuplează adesea cu molecule purtătoare, devenind imunogenice. Răspunsul imun pe care îl vor declanșa poate fi exagerat și nociv, fiind denumit răspuns alergic.

Haptenele sunt, de obicei, atașate artificial la unele molecule. Moleculele native posedă însă anumite zone sau situsuri de legare și reacție cu anticorpii, denumite „determinanți antigenici” sau „epitopi”.

*Epitopii* sunt, funcțional, similari cu haptenele, cu diferența că epitopii, ca grupări determinante ale reacției cu anticorpii, sunt parte integră din molecula nativă (fig. 95). Epitopii pot fi foarte mici (de exemplu, 4—5 reziduuri de aminoacizi ori de monozaharide grupate în aceeași zonă spațială). Epitopii unui antigen pot fi liniari (o secvență continuă de aminoacizi), ori conformaționali (aminoacizi învecinați spațial într-o anumită zonă a moleculei, dar nesuccesivi în lanțul polipeptidic). Topografic, unii determinanți antigenici (epitopi) se pot găsi pe suprafața moleculei de antigen, în timp ce alții pot fi situați intern. Aceștia din urmă se exprimă și devin activi (induc formarea de anticorpi și limfocite imune) numai după ce antigenul a fost scindat enzimatic sau „procesat” de o celulă fagocitică.

Pe de altă parte, epitopii sunt imunoreactivi numai dacă aminoacizii lor sunt spațial accesibili datorită structurii terțiare (cuaternare) a proteinelor. Acești epitopi, numiți și grupări determinante sau determinanți antigenici, conferă specificitate moleculei de antigen și sunt cei care determină răspunsul imun. Anticorpii generați în cursul răspunsului imun sunt specifici pentru acești epitopi. O moleculă de antigen

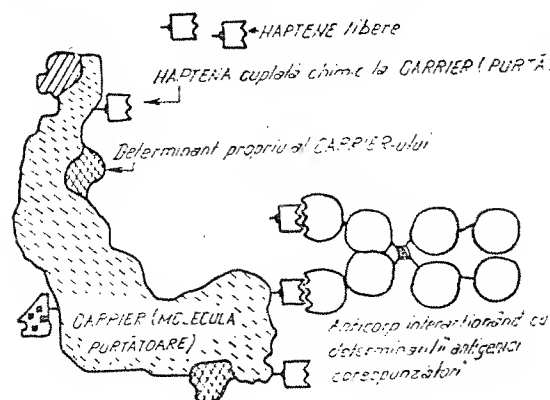


Fig. 95. Structura unui antigen, cu epitopi proprii sau haptene cuplate. Determinanții antigenici (epitopi, haptene) reacționează specific cu paratopii anticorpilor corespunzători.

poartă, de obicei, mai multe seturi (sute, câteodată) de epitopi distincți. Fiecare set de epitopi identici determină apariția unui anticorp specific. Valența unui antigen se exprimă în raport de numărul epitopilor dintr-un set. Antigenul poate fi, deci, multivalent.

Desigur, antigenitatea unei molecule poate fi modificată artificial; se pot adăuga sau îndepărta epitopi. Cu fiecare schimbare, antigenitatea este schimbată. Conjugând haptene la molecula de antigen putem produce noi antigene și noi specificități. Denaturarea sau hidroliza proteinei vor distruge, practic, întotdeauna epitopii conformaționali.

Există o relație directă între amplitudinea răspunsului imun și gradul imunogenității antigenului. Gradul de imunogenitate (inducerea unui răspuns imun în anticorpi ori limfocite specific reactive) a unei molecule de antigen este influențat de diverși factori. Relația este de proporționalitate directă între imunogenitate și produsul dintre „străin” (diferența filogenetică), complexitate chimică și greutate moleculară. Rezultă, astfel, substanțe puternic imunogene, slab imunogene și variate grade intermediare. În plus, structura chimică a antigenului, poziția și variabilitatea epitopilor influențează calitatea răspunsului umoral în anticorpi. Majoritatea antigenelor vor determina proliferarea, diferențierea și maturarea limfocitelor B și, deci, sinteza și secreția de anticorpi numai ca urmare a unei stimulări concomitente a limfocitelor T. Limfocitele T care asistă și ajută (prin intermediul unor factori solubili) limfocitele B se numesc limfocite T *helper* (ajutătoare). Din acest motiv, acest tip de răspuns, ce implică cooperare T—B, se numește *timus-dependent* (dat fiind că celulele T provin din timus).

O categorie limitată de antigene determină răspunsuri timus-independente. Antigenele implicate în aceste cazuri sunt caracterizate printr-o structură monoton-repetitivă a aceleiași tip de epitopi. Majoritatea sunt polizaharide ori proteine polimerizate (flagelina). Limfocitele B astfel stimulate vor produce numai IgM. În plus, răspunsul de tip anamnestic nu va apărea la administrările ulterioare ale aceleiași antigen.

#### 5.2.8.4. Anticorpii

Anticorpii sau imunoglobulinele sunt glicoproteine prezente în fracția gamma-globulinică a serului. Anticorpii se găsesc atât în compartimentul intravascular, cât și în cel extravascular. Proteinele plasmactice care scaldă țesuturile asigură un schimb zilnic de 25% între cele două compartimente. Imunoglobulinele circulante sunt secretate de plasmocite, celule finale ale liniei celulare B. În lipsa unei stimulări antigenice, imunoglobulinele prezente în plasmă și țesuturi constituie așa-numitul „fond imunologic de anticorpi naturali”. Între acești anticorpi naturali există o gamă largă de specificități capabile să reacționeze cu un număr foarte mare de antigene. În urma expunerii la un antigen, ca urmare a stimulării limfocitelor B, categoria sau clasa de anticorpi ce vor interacționa specific cu acel antigen crește foarte mult. Acești anticorpi se vor lega specific de antigenul care a indus formarea lor, realizând mecanismul umoral al răspunsului imun.

Unitatea structurală de bază a unei molecule de imunoglobulină — monomerul — constă din patru lanțuri polipeptidice legate covalent prin punți disulfidice (fig. 96). Structura monomerului de imunoglobulină include două lanțuri identice grele H (*Heavy*), de 450—600 de reziduuri de aminoacizi, și două lanțuri identice ușoare L (*Light*), de aproximativ 230 de reziduuri, stabilizate și legate prin punți disulfidice intra- și interlanțuri. De lanțurile grele sunt atașate molecule de carbohidrați. Diferitele clase de imunoglobuline sunt alcătuite din monomeri sau din polimeri ai acestei structuri de bază. Lanțurile grele sunt de cinci tipuri majore ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\epsilon$ ). Ambele tipuri de lanțuri, grele și ușoare, sunt pliate în domenii. Domeniile reprezintă regiunile globulare ale proteinei. Domeniile anticorpilor constau din două planuri de lanțuri beta plisate, menținute apropiate prin forțe hidrofobe și stabilizate prin punți disulfidice. Anticorpii pot fi grupați, pe baza similitudinilor structurale,

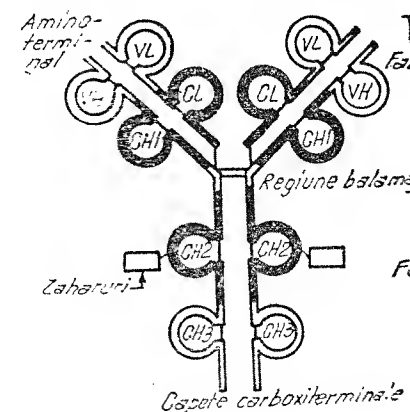


Fig. 96. Molecula de IgG tipică (monomer) formată din patru lanțuri peptidice, două tip L (ușoare) și două tip H (grole). (V, domeniul variabil, C, domeniul constant). Buclele corespund câte unui domeniu. Intradomeniu și între lanțurile grele H există punți disulfidice. Prin digestii enzimatică corespunzătoare se pot obține fragmentele: Fab (fragment de legare a antigenului) și Fc (fragment constant). În Fab, lanțurile L și H se mențin legate prin puntea disulfidică.



în diferite clase și subclase, dependente de natura lanțului lor greu ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\epsilon$ ). Fiecare clasă este destinată unei anumite funcții. La mamifere există cinci clase de imunoglobuline: IgM, IgD, IgG, IgA, IgE. Unele dintre ele sunt divizate în subclase. Numărul de subclase pentru fiecare clasă variază de la specie la specie. La om există patru subclase pentru IgG (IgG<sub>1</sub> — ... — IgG<sub>4</sub>), două pentru IgA. În cadrul imunoglobulinelor din aceste clase, lanțurile ușoare sunt de două tipuri, K sau  $\lambda$ . Tipurile de lanțuri ușoare K sau  $\lambda$  se pot combina cu oricare dintre tipurile de lanț greu.

Examinarea gradului de variabilitate a aminoacizilor între diferitele molecule de anticorpi ai aceleiași clase indică faptul că cea mai mare variabilitate a secvențelor de aminoacizi este concentrată la nivelul domeniilor de la capetele amino-(N) terminale ale lanțurilor grele și ușoare. Din acest motiv, această regiune este denumită regiune variabilă (V), în timp ce restul moleculei, cu o variabilitate foarte mică, este denumită regiune constantă (C). Astfel, V<sub>H</sub> și V<sub>L</sub> sunt domeniile variabile ale lanțurilor grele, respectiv ușoare, iar C<sub>L</sub> și C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub>, C<sub>H3</sub> — domeniile constante. Regiunea variabilă conține, la rândul ei, trei zone hipervariabile, denumite și „regiuni determinante ale complementarității” (CDR), care formează, de fapt, situsul de combinare cu antigenul.

Din punct de vedere biologic, molecula de imunoglobulină este bifuncțională. Ei i se poate identifica și separa un fragment, ce conține și situsul de legare a antigenului (Fab), și un fragment cu funcții efectoare, constituit din regiunile constante ale lanțului greu dinspre capătul carboxiterminal (Fc). La limita dintre cele două fragmente, Fab și Fc, molecula este prevăzută cu punți disulfidice plasate între lanțurile grele, zonă ce realizează „regiunea balama”. Regiunea balama conferă flexibilitate moleculei de anticorp.

Moleculei de imunoglobulină i se poate descrie o variabilitate izotipică, allotipică și idiotipică. Variabilitatea izotipică, coincide cu clasele și subclasele prezente la toți membrii speciei (IgM, IgD, IgG<sub>1</sub>...<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub>, IgA<sub>2</sub>, IgE). Allotipurile sunt variante alelice ale izotipurilor și se datoresc diferențelor genetice intraspecie. Idiotipurile reprezintă determinanți structurali unici (secvențe de aminoacizi) din regiunea variabilă, funcțional asociate cu capacitatea de legare a antigenului. Variabilitatea idiotipică se corelează astfel cu hipervariabilitatea regiunilor determinante ale complementarității (CDR) și, în ultimă instanță, cu cea a situsului de legare a antigenului. Situsul de legare a antigenului (epitopului) este o arie de interacțiune specifică și se numește paratop.

Sistemul imun uman este capabil de a produce un număr imens de molecule de anticorpi diferite, fiecare cu propria sa specificitate antigenică. Această diversitate este posibilă datorită faptului că genele pentru imunoglobuline interacționează într-un mod special. ADN embrionic conține un număr mare de gene pentru regiunile variabile ale lanțurilor grele (H) și ușoare (L). Apariția unei game largi de linii de celule B și plasmocite ce produc lanțuri H (L), diferite de la o linie celulară la alta, este posibilă datorită unui proces de recombinări soma-

tice (rearanjări de gene pe ADN și deleții). La acest fenomen se adaugă o rată mare de mutații somatice la nivelul genelor lanțurilor H și L. Numărul maxim de paratopi distincți astfel rezultați s-ar ridica la  $10^{15}$ — $10^{20}$ , ceea ce constituie „repertoriul imunologic”.

### 5.2.8.5. Celulele implicate în răspunsul imun specific

Macrofagele funcționează ca celule accesorii în răspunsul imun. Macrofagele sunt cele mai importante celule prezentatoare de antigen (APC), care procesează antigenul și-l prezintă celulelor limfoide. Interacțiunea lor cu antigenul este prima etapă în inducția răspunsului imun. Celulele foliculare dendritice, celulele dendritice interdigitate din splină și ganglionii limfatici, celulele Langerhans din piele și limfocitele B pot, de asemenea, prezenta eficient antigenele. Recunoașterea antigenului de către celula T implică prezentarea obligatorie a acestuia în asociere cu molecule ale complexului major de histocompatibilitate (MHC) de clasă I sau de clasă II. În afară de funcția de prezentare a antigenului celulelor T și B, macrofagele eliberează mediatori solubili, cum ar fi monokinele (cu efecte *hormon-like*), între care menționăm interleukina-1 (IL-1), care stimulează celulele T în diferențiere, maturare și secreție de limfokine (fig. 97).

Complexul major de histocompatibilitate (MHC) este un ansamblu de molecule cu funcție esențială în cooperările dintre celulele sistemului

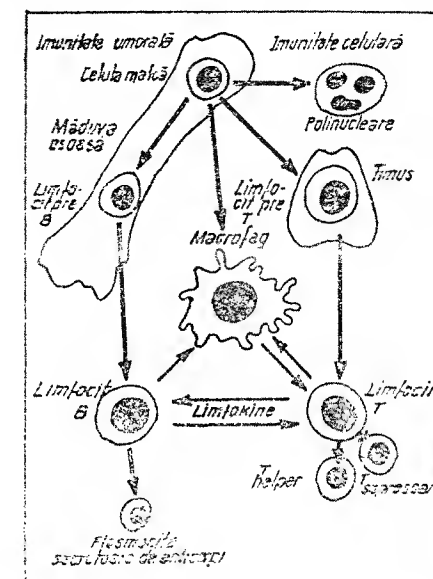


Fig. 97. Căile de formare a limfocitelor B și T.



Iui imun. Ele pot îngloba într-o zonă specială a moleculei lor, cu configurație de cupă, diverse antigene. Aceste antigene sunt fragmente peptidice, provenite fie din proteinele proprii (*self*), fie din antigenele străine (*non-self*). Existența acestui complex a fost descoperită în urma studierii fenomenului de respingere a grefelor.

**Linfocitele T:** precursorii celulelor T, proveniți din celula sușă hematopoietică, pătrund în timus, unde proliferază, se diferențiază și devin celule T imunocompetente. Diferențierea este însoțită de apariția și schimbarea unor markeri de suprafață. Instruirea limfocitelor T se desăvârșește în cortexul profund și în medulara timică prin două fenomene esențiale: selecția pozitivă și selecția negativă. Selecția pozitivă presupune recunoașterea complexului major de histocompatibilitate (MHC) propriu, expus pe celulele epiteliale timice. Fenotipul timusului care conține ambele clase (I și II) ale complexului major de histocompatibilitate (MHC) favorizează proliferarea timocitelor (limfocitelor T din timus), care pot recunoaște moleculele de MHC proprii (*self*) — fenomen denumit restricție MHC timică. Selecția negativă constă în eliminarea acelor celule T ce recunosc MHC asociat cu peptide proprii (*self*) de pe suprafața celulelor dendritice și a macrofagelor din medulară. Eliminarea sau inactivarea celulelor ce reacționează cu structurile proprii generează fenomenul de „*self* toleranță”. Celulele T imunocompetente vor recunoaște doar ceea ce este străin planului de organizare a organismului (*non-self*). Pe măsură ce timocitele se diferențiază, ele se selectează nu numai în ceea ce privește discriminarea *self*-ului de *non-self*, ci și în privința unor funcții efectoare. Astfel, în populația de celule T vom distinge mai multe subtipuri funcționale. Limfocitele T se pot caracteriza și prin punerea în evidență a unor markeri de suprafață (molecule proteice membranare), ce funcționează în general ca receptori. Aceste molecule de suprafață includ: molecule MHC clasa II (numai pe T activate) și clasa I, numeroși markeri CD („*Cluster of Differentiation*”) și receptorul pentru antigen (TCR). Dintre markerii CD (identificabili cu ajutorul unor anticorpi monoclonali), CD2, CD3, CD5 se întâlnesc pe majoritatea limfocitelor T circulante. CD4 și CD8 sunt prezente pe diferite subseturi de limfocite T. Acești doi markeri leagă moleculele de MHC de clasă II și, respectiv, I de pe macrofage sau alte celule în timpul prezentării antigenului.

Linfocitele T CD8+ (ce prezintă CD8 pe membrană) sunt fie celule T citotoxice, fie celule supresoare. Limfocitele T citotoxice (Tc), denumite și limfocite citolitice timus-dependente (CTL), produc liza specifică a unor celule-țintă purtătoare de antigen. Celulele T citotoxice recunosc epitopul străin în asociere cu moleculele MHC clasa I. Ele debarasează organismul de celulele ce exprimă antigenele străine și *non-self*. Celulele T citotoxice sunt induse și active față de tumori, celule infectate viral și țesuturi allogenice (transplante).

Linfocitele supresoare sunt, de asemenea, CD8+. Aceste celule sunt induse din precursori, în urma contactului cu antigenul, de obicei independent de asocierea cu MHC. Astfel, antigenele native (*self*) pot stimula dezvoltarea celulelor T supresoare (Ts) autoreglatoare. De aseme-

nea, antigenele prezente în forme neimunogenice sau în concentrații foarte mari pot induce apariția și funcționarea celulelor T supresoare specifice. În urma recunoașterii antigenului de către celulele T supresoare, acestea vor interfera cu dezvoltarea răspunsului imun prin eliberarea de factori supresori solubili. Unii factori supresori au specificitate pentru epitopii antigenului, sugerându-se posibilitatea ca aceștia să fie receptori ai celulelor T (TCR) eliberați de pe membrană.

Linfocitele CD4+ sunt limfocite T *helper* (ajutătoare). Limfocitele T *helper* (Th) recunosc antigenul specific numai asociat cu MHC clasa II. Acest subset de celule T acționează asupra limfocitelor B, Tc, dar și asupra macrofagelor, eozinofilelor, mastocitelor, celulelor NK. Celulele Th activate promovează proliferarea și diferențierea acestora, precum și a lor însăși, prin intermediul a numeroși factori secretați: interleukinele-2, 3, 4, 5, 6, 10,  $\gamma$ -interferonul, factorul de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), limfotoxina (TNF- $\beta$ ).

Funcția celulelor T este asigurată de receptorul pentru antigen (TCR). Pentru o celulă T dată, receptorii TCR sunt identici între ei. Moleculele TCR de pe o celulă T sunt capabile să recunoască specific numai un anumit epitop (antigen). Spre deosebire de anticorpi (sau de receptorii imunoglobulinici de pe suprafața limfocitelor B), structurile antigenice recunoscute de receptorii pentru antigen (TCR) ai celulelor T trebuie să fie, de regulă, asociate cu moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC). Recunoașterea unui determinant antigenic dat (epitop), de către o celulă T specifică, se realizează, deci, numai în cazul în care acel determinant este asociat cu o moleculă MHC clasa I sau II, situată pe membrana unei celule prezentatoare. De fapt, TCR recunoaște specific atât determinantul, cât și molecula MHC asociată acestuia. Moleculele CD4 sau CD8 (în funcție de subsetul celular T) vin, de asemenea, în contact cu o zonă a moleculei MHC de clasă II, respectiv I (fig. 98).

Receptorul celulei T pentru antigen (TCR) este legat necovalent la nivelul membranei celulare cu lanțurile moleculei CD3, realizând un complex molecular, care, aparent, face contact atât cu antigenul, cât și cu complexul major de histocompatibilitate.

Din punct de vedere genetic, generarea receptorului pentru antigen al celulei T este identică cu cea a imunoglobulinelor. Spre deosebire de repertoriul imunoglobulinelor, repertoriul antigenic al TCR nu include determinanți conformaționali. TCR recunoaște specific numai scurte porțiuni de secvență primară ce sunt expuse pe suprafața celulei prezentatoare de antigen într-o cupă moleculară: „cupa” de prezentare a MHC. Dacă la imunoglobuline se descriu cinci clase de molecule (cinci izotipuri majore), la TCR sunt descrise două clase: receptori tip  $\alpha\beta$  și, respectiv,  $\gamma\delta$ .

**Linfocitele B:** precursorii celulelor B își au originea în celulele sușă din măduva hematopoietică. În timpul maturării, ce are loc de asemenea în măduvă, limfocitul B suferă unele rearanjamente genice. Aceasta determină specificitatea antigenică a celulelor B încă înainte ca ele să populeze organele limfoide secundare. Mai târziu, recombinările soma-

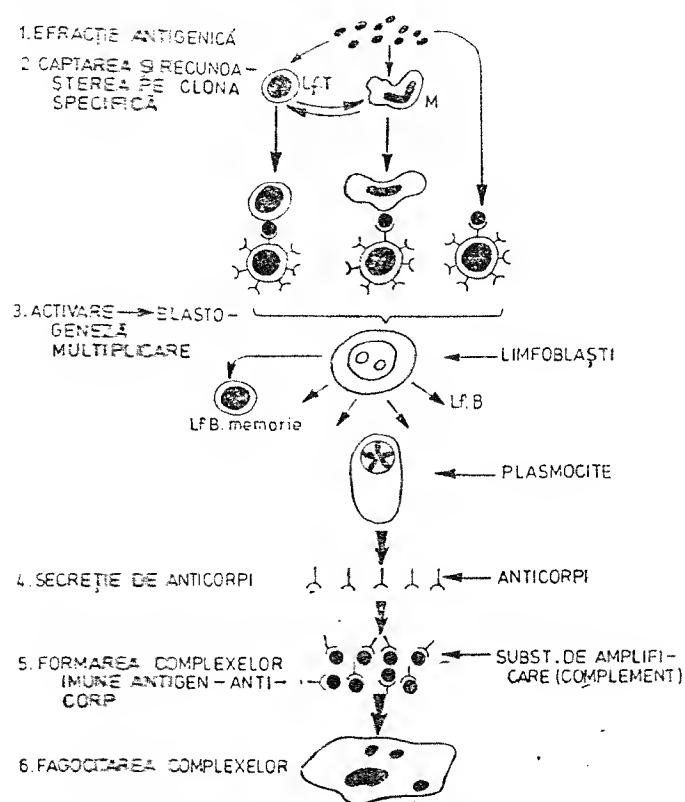


Fig. 98. Efectele răspunsului imun umoral.

tice genice permit liniei celulare să efectueze comutarea de la o clasă de imunoglobuline la alta, fără schimbarea specificității antigenice.

Când celula B migrează în circulație și în țesutul limfoid periferic, ea poartă pe membrana sa imunoglobuline și este pregătită să interacționeze cu antigenul. Contactul dintre epitopul antigenului și receptorii imunoglobulinici membranari declanșează diviziunea celulară. Acest proces este mult amplificat prin interleukinele secretate de limfocitele T helper (Th). Celula B se poate matura în două direcții: spre plasmocit, ce va secreta cantități mari de imunoglobuline, sau spre celula B cu memorie, responsabilă de proliferarea rapidă din răspunsul anamnestic. În afară de receptorii imunoglobulinici membranari (în special monomeri IgM), pe suprafața celulelor B pot fi găsiți și alți markeri caracteristici acestei populații: CD10 (celule B imature), CD19, CD20, CD21, CD22,

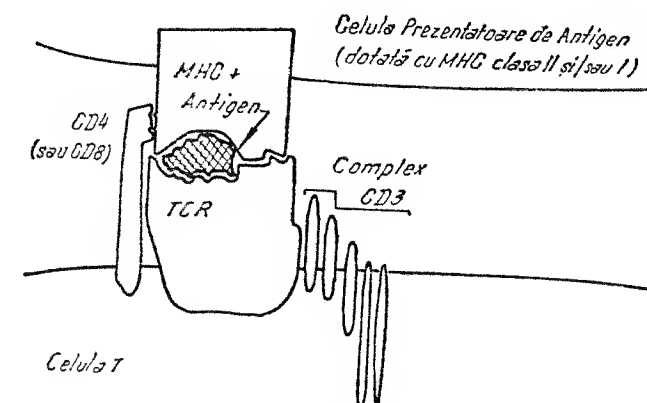


Fig. 99. Recunoașterea antigenului de către celula T.

CD23, CD5 (ultimul, pe un subset de celule B predispus să producă auto-anticorpi). De asemenea, celulele B posedă receptori pentru componentele complementului C3b și C3d, regiunea Fc a imunoglobulinelor, precum și MHC clasele I și II.

În timpul răspunsului imun, componentele celulare și umorale ale sistemului interacționează. Antigenul legat de membrana macrofagului este ingerat și procesat în interiorul celulei. Este digerat în fragmente mici și apoi cuplat cu glicoproteinele complexului major de histocompatibilitate (MHC) în citoplasma macrofagului. Complexul epitop-MHC este apoi transportat la suprafața membranei.

Antigenul ca atare sau procesat și prezentat este recunoscut atât de celulele B, cât și de celulele T. Aceste trei celule — Th, B, macrofag — interacționează, rezultatul final fiind proliferarea și diferențierea celulei B și secreția de imunoglobuline (fig. 99).

Răspunsul imun primar apare în urma primei expunerii la antigen și produce o cantitate relativ redusă de anticorpi. În răspunsul secundar, ce are loc în urma unor expunerii ulterioare la același antigen, cantitatea de anticorpi specifici este foarte mare. În răspunsul primar, imunoglobulinele produse sunt în marea lor majoritate IgM. În răspunsul secundar, anamnestic, imunoglobulinele produse sunt IgG sau de alte clase. Această schimbare a clasei, realizată în condițiile păstrării specificității, se numește comutare de clasă. Comutarea de clasă se produce în celulele aceleiași linii celulare B, stimulată inițial. Comutarea de clasă este rezultatul unui proces genetic, în care genele pentru regiunea constantă  $\mu$  sunt clivate și înlocuite cu  $\gamma$  sau cu alte gene ale regiunii constante ( $\alpha, \epsilon$ ). Comutarea clasei este rezultatul acțiunii limfokinelor produse de limfocitele Th. Concomitent, aceste limfokine induc în celulele B mutații punctiforme în genele pentru partea variabilă a imunoglobulinelor, mutații care au ca rezultat producerea unor imunoglobuline cu capaci-

tate de legare (afinitate) sporită pentru epitopul antigenului în cauză. Această amplificare a capacității de legare, generată continuu în răspunsurile de tip anamnestic, se numește maturare de afinitate.

În imunitatea mediată celular, cooperarea celulară funcționează asemănător, cu deosebire că celulele ce interacționează sunt Th, precursorii celulelor T citotoxice (Tc) și macrofagul.

Sistemul imun, ca orice alt sistem biologic, este supus reglării. Factorii principali implicați în reglare sunt: antigenul, anticorpii, complexe antigen-anticorp (complexele imune), interacțiunea dintre diverșii anticorpi generați (idiotip-antiidiotip), celulele T *helper* (Th), celulele T supresoare (Ts). În plus, sistemul imun este influențat și de alte sisteme ale organismului (endocrin, nervos).

Antigenul este stimulul principal al declanșării răspunsului imun. După stimulare și generarea de efectori (anticorpi și celule T reactive), cantitatea de antigen descrește, reducându-se concomitent și amplitudinea răspunsului imun. Anticorpii pot modula răspunsul imun în două moduri, dependente de bifuncționalitatea biologică a moleculei de imunoglobulină. Prima dintre ele este Fab-dependentă (realizându-se o competiție pentru legarea epitopilor între anticorpii secretați, liberi, și cei membranari). Aceasta duce la diminuarea stimulării prin intermediul imunoglobulinelor membranare. Cea de a doua este Fc-dependentă, prin intermediul receptorilor de tip Fc, și poate duce fie la amplificarea, fie la inhibiția răspunsului imun.

Reglarea de tip idiotip-antiidiotip se bazează pe următorul fenomen: zona hipervariabilă și regiunile învecinate din structura imunoglobulinelor, implicate în mod obișnuit în legarea antigenului, pot funcționa concomitent ca determinanți antigenici. Acești determinanți antigenici imunoglobulinici, apăruiți în cantități mari în răspunsul imun față de un anumit antigen, declanșează la rândul lor un răspuns în anticorpi. Dat fiind că zona hipervariabilă reprezintă idiotipul moleculei, anticorpii față de această regiune vor fi anticorpi antiidiotipici. Procesul de generare de anticorpi antiidiotipici se repetă în câteva (3—5) valuri succesive, realizând o rețea de interacțiune idiotip-antiidiotip. Existența rețelei permite fenomene de stimulare sau de inhibiție a răspunsurilor imune, fenomene ce pot fi implicate și în menținerea memoriei imunologice. Rețeaua imună idiotip-antiidiotip este presupusă a funcționa și în sistemul celulelor T.

#### 5.2.8.6. Tipuri de imunitate umorală după modul de instalare

Imunitatea prin anticorpi specifici unui antigen dat se poate instala prin mecanisme active, sau poate fi pasivă.

Imunitatea activă este rezultatul contactului cu antigenul care determină producerea anticorpilor specifici. La rândul său, ea poate fi naturală sau artificială.

Imunitatea activă naturală este imunitatea dobândită, de obicei, în cadrul stărilor de boală aparentă sau inaparentă. Imunitatea activă arti-

ficială se realizează prin vaccinare cu antigeni, a căror virulență este atenuată, dar cu proprietăți antigenice păstrate.

Imunitatea pasivă se obține prin introducerea în circulație a anticorpilor deja formați, din afara organismului.

Se folosesc seruri bogate în anticorpi specifici de la om sau animale imunizate activ pe căi naturale sau artificiale. Atât imunitatea activă, cât și cea pasivă asigură rezistența organismului față de un factor antigenic cu care a fost anterior în contact. Forme particulare ale reacțiilor de apărare imunitară, ce depășesc cadrul normalului, sunt alergiile și șocul anafilactic.

#### 5.2.9. TROMBOCITELE

Denumite și plachete sanguine, trombocitele sunt elemente aceluare, anucleate, care, aflându-se în circulație, joacă un rol important în procesele de hemostază.

**Trombopoieza.** Trombocitele se formează în măduva roșie hematogenă, din aceeași celulă stem multipotențială ce a fost descrisă mai sus. Prin procese de diferențiere și diviziune, din această celulă se formează megacarioblastul cu nucleu și diametrul de 20—30  $\mu\text{m}$ . Etapa următoare a seriei este promegacariocitul bazofil, cu nucleu lobat. În fine, după 4—5 zile, apare precursorul direct — megacariocitul matur. Nucleul acestei celule este multilobat și ușor picnotic, iar citoplasma conține numeroase granulații. Membrana prezintă frecvente invaginații, din care se formează membrane de demarcare. Acestea reprezintă cca 1% din celulele medulare. Prin fragmentarea megacariocitului matur se eliberează în circulație plachetele sanguine (fig. 100). Această fragmentare se poate desfășura în două moduri diferite.

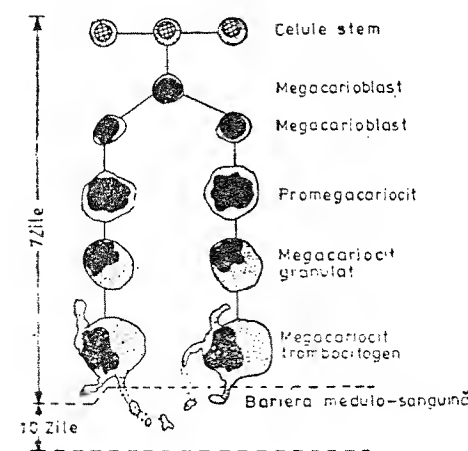


Fig. 100. Trombopoieza (reprezentare schematică).

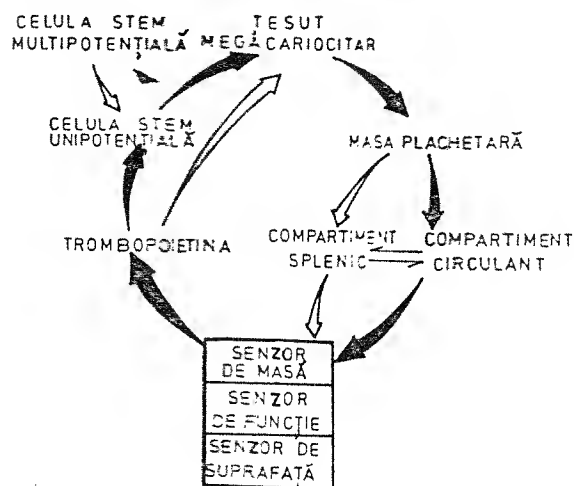


Fig. 101. Model de control în feed-back al trombopoiezei.

Megacariocitul emite filamente de citoplasmă ce pătrund în capilarele sinusoidale, fragmentându-se treptat în trombocite ce se desprind. O altă posibilitate este cea de fragmentare extravasculară. Megacariocitul expulzează trombocitele unul câte unul, ulterior producându-se traversarea endoteliului vascular și pătrunderea în circulație. În ambele situații, nucleii megacariocitari rămân în măduvă. Producția zilnică de plachete este de  $20\,000 \pm 50\,000/\text{mm}^3$  sânge.

**Cinetica trombocitară.** O treime din trombocitele organismului, și mai ales cele nou-formate, sunt cantonate la nivelul circulației splenice. Restul de 2/3 se află în circulație. Durata de viață a unui trombocit a fost apreciată ca fiind de cca 8 zile. Ele sunt distruse în circulația generală, dar și în splină și ficat.

**Reglarea trombopoiezei.** Se consideră că procesul de formare a trombocitelor depinde de prezența unei trombopoietine activatoare, similară cu eritropoietina. Deși prezența și natura sa nu sunt încă clarificate, se crede că acest factor ar adapta trombopoieza la necesitățile organismului. Factorul se produce continuu, concentrația sa depinzând de numărul de trombocite circulante pe care se fixează. Scăderea acestui număr ar lăsa liberă o cantitate de factor stimulator, suficientă pentru activarea trombopoietică. Există și argumente în favoarea unei strânse corelații între trombo- și eritropoeză (fig. 101).

Hormonii estrogeni și corticosteronul determină trombopenia, iar splina ar secreta factori umorali stimulatori, dar și inhibitori ai trombopoiezei.

Aceste mecanisme acționează în sensul menținerii numărului de trombocite circulante la valori cuprinse între  $180\,000$  și  $400\,000/\text{mm}^3$  sânge.

Scăderi sub  $150\,000/\text{mm}^3$  sunt cunoscute sub denumirea de trombopenii și generează tulburări de coagulare. Creșteri peste  $500\,000/\text{mm}^3$  (trombocitoze) determină fenomene de hipercoagulabilitate.

**Morfologia funcțională.** Trombocitele au un diametru de  $2-3\,\mu\text{m}$ . Ele prezintă trei zone structurale funcționale net delimitate:

- zona periferică: implicată în procesele de adeziune și emiterea de pseudopode;

- zona de sol-gel (hialoplasma) este zona eminemant contractilă a trombocitului;

- zona organelor (granulomer) are o funcție predominant secretorie și conține granule și corpi denși secretori.

**Compoziția trombocitelor.** Plachetele sanguine conțin glucide (1,9%), proteine (12%) și lipide (3%).

La periferie prezintă un inel de microtubuli ce conțin actină și miozină.

Cu microscopul electronic au fost puse în evidență două tipuri de granule: unele dense, cu conținut bogat în ADP și serotonină ca factori agreganți, și altele conținătoare de proteine biologice active.

Dintre compușii proteici, o importanță funcțională deosebită au:

- trombostenina: proteină de tip contractil asemănătoare acto-miozinei și prevăzută cu activitate ATPazică;

- fibrinogenul: factor procoagulant, din care numai 25% este de origine endogenă, restul de 74% fiind captat de plasmă;

- factorii procoagulanți V, VIII, XI și XIII. Factorul V a fost descris inițial sub denumirea de factor 4 plachetar;

- factorul 2 plachetar este un factor procoagulant propriu trombocitului și fără echivalent plasmatic. Joacă un rol deosebit în activarea fibrinogenului, pe care îl sensibilizează la acțiunea trombinei, accelerând formarea monomerilor de fibrină. Participă la agregarea plachetelor și blochează acțiunea antitrombinei III (vezi hemostaza fiziologică).

Dintre compușii lipidici cu rol funcțional se poate cita în mod special factorul 3 plachetar. Acesta este un fosfolipid lipoproteic, ce reprezintă componenta lipidică absolut necesară pentru activitatea enzimatică a tromboplastinei.

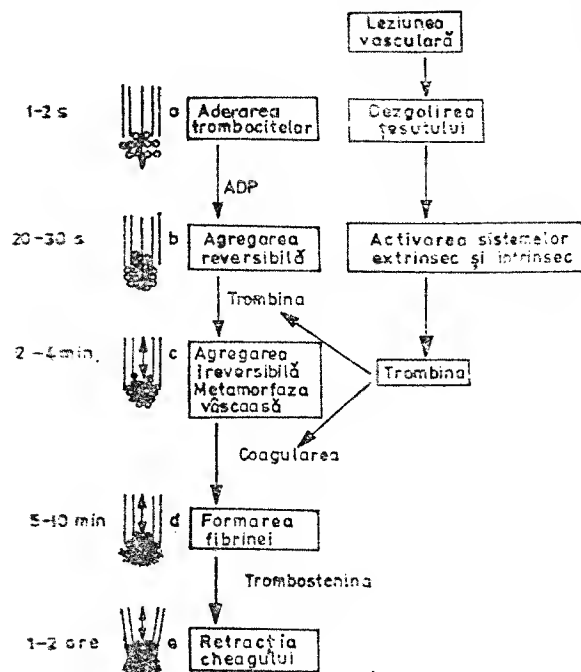
Trombocitele conțin și cantități importante de serotonină captată din circulație.

**Funcțiile trombocitelor.** Trombocitele sunt elemente înalt adaptate funcției hemostatice. În cursul acestui proces, ele aderă la peretele vascular lezat, sunt stimulate de acest contact, se agregă și secretă, realizând timpul trombocitar al hemostazei (vezi mai jos) din cadrul reacțiilor de apărare antihemoragică.

#### 5.2.9.1. Hemostaza fiziologică

Prin hemostază se înțelege ansamblul mecanismelor prin care organismul se apără împotriva hemoragiilor. Alături de hemostaza fiziologică, spontană, care este eficace mai ales în cazul hemoragiilor din vasele mici și capilare, se descriu o hemostază medicamentoasă, precum și una

Fig. 102. Desfășurarea în timp a unui proces de hemostază fiziologică.



chirurgicală. Acestea se utilizează în situația unor hemoragii ce depășesc capacitatea hemostatică a organismului (boli hemoragice prin deficit de factori procoagulanți, hemoragii din vasele mari și mijlocii).

Hemostaza fiziologică este, din punct de vedere dinamic, o suită de fenomene interdependente, suprapuse în timp (fig. 102).

Pentru o descriere sistematizată, se consideră că hemostaza s-ar desfășura în patru timpi.

1. **Timpul parietal** reprezintă ansamblul fenomenelor prin care lumenul vasului lezat se micșorează, reducând sau chiar oprind momentan hemoragia. Această reducere se realizează în esență prin spasmul musculaturii vasculare. Într-un prim moment, contracția este de natură miogenă; lezarea determină direct contracția fibrelor musculare interesate. Aproape simultan, acestui spasm miogen i se suprapune un mecanism reflex simpatic. Lezarea vasului stimulează reflex centrul vasoconstrictor medular, care determină vasoconstricția teritorială. Cu cât leziunea este mai întinsă, cu atât spasmul este mai puternic. Astfel se explică de ce în leziunile prin zdrobire hemoragia este inițial mai redusă decât în leziunile prin tăiere cu lame fine.

Spasmul vascular reflex sau miogen este susținut în timp prin intervenția unor mecanisme umorale. Serotonina eliberată din plachete, pre-

cum și catecolaminele (adrenalină, noradrenalină) din atmosfera periplachetară, venind în contact cu receptorii musculaturii vasculare, determină o vasoconstricție prelungită.

Alături de fenomenele de vasoconstricție, reducerea lumenului vascular este favorizată și de acțiunea compresivă a edemului tisular, ce se dezvoltă în zona lezată.

2. **Timpul trombocitar** este reprezentat de formarea așa-zisului trombus alb trombocitar, ce vine să închidă mai ferm lumenul vascular deja contractat.

Trombusul alb se formează prin aderarea trombocitelor de pe perețele vascular lezate și agregarea lor ulterioară.

**Aderența parietală:** venind în contact cu fibrele de collagen sau membrana bazală dezgolite prin lezarea endoteliului, trombocitele aderă la acestea. Se consideră că aderența ar fi condiționată de prezența grupărilor aminice din structura collagenului. Trombocitele aderate suferă ulterior un proces de degranulare, expulzând ADP, factor 3 plachetar și catecolamine, care inițiază etapa următoare, de agregare.

**Agregarea trombocitelor** se desfășoară în trei faze: agregare provizorie, remisiune și agregare definitivă.

**Agregarea provizorie**, denumită și *val primar*, este fenomenul de fixare a trombocitelor între ele. La declanșarea acestui mecanism participă numeroși factori umorali, și anume: adenosin difosfatul plachetar și eritrocitar; acizii grași liberi (crescuți în arterioscleroză); ionii de  $Ca^{2+}$  și  $Mg^{2+}$ ; fibrinogenul plachetar; factorul anti-Willebrand; trombina (în cantități mici); catecolaminele și serotonina.

După ce prin agregarea provizorie s-a format un trombus parțial permeabil, urmează *faza de remisiune*. În cursul acesteia, trombocitele suferă o contracție centripetă și expulzează produși de secreție în spațiile canaliculare din trombus. Acești produși pregătesc desfășurarea etapei ulterioare, de *agregare definitivă* sau *metamorfoză vâscoasă*. Trombocitele emit pseudopode interdigitate, se umflă și fuzionează definitiv. Apare astfel trombusul trombocitar etanș, caracterizat printr-o fragilitate deosebită. În desfășurarea acestei faze, un rol important, dar încă neprecizat, pare a fi jucat de trombină, alături de ADP și fibrele de collagen. Collagenul, cauzând hidroliza fosfomioinozitolului plachetar, favorizează eliberarea conținutului granular (ADP,  $Ca^{2+}$ , acid arahidonic convertit în tromboxan  $A_2$  — ca factori agreganți). Aspirina, inhibând ciclooxigenaza, frânează formarea de tromboxani.

3. **Timpul plasmatic** cuprinde ansamblul fenomenelor de coagulare (vezi mai jos) ce se desfășoară în decurs de 3—5 minute de la producerea leziunii. Consecința acestor procese este formarea trombusului de fibrină, care se retractă ulterior, asigurând închiderea de durată a vasului ca urmare a conversiei fibrinogenului în fibrină sub influența trombinei (fig. 103).

4. **Hemostaza definitivă** apare după cca 7 zile, când trombusul de fibrină este distrus prin procesele de fibrinoliză asociate cu acțiunea macrofagelor tisulare. Spațiile formate sunt imediat ocupate de fibro-

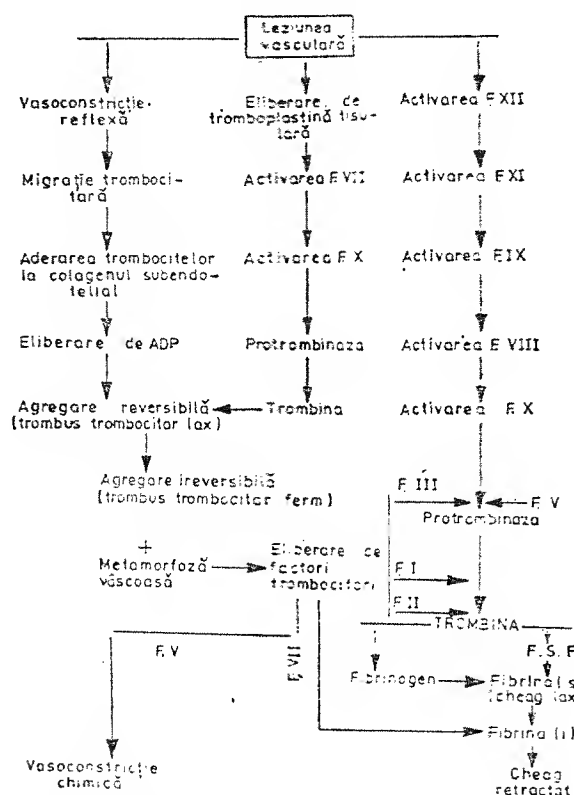


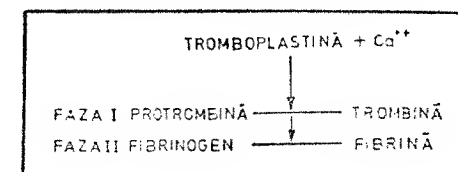
Fig. 103. Hemostaza fiziologică (reprezentare schematică generală).

blaști. Prin secreția de colagen, aceștia determină fibroza și închiderea definitivă a vasului lezat. Dacă prin această închidere se produc fenomene de hipoxie în teritoriu, atunci în interiorul țesutului cicatriceal apar mici vase de neoformare. Acestea refac treptat legătura dintre cele două bonturi vasculare, readucând condițiile locale la starea inițială.

#### 5.2.9.2. Coagularea sângelui

Coagularea sângelui, principalul fenomen din timpul plasmatic al hemostazei, este un proces enzimatic complex, prin care fibrinogenul solubil din plasmă se transformă într-o rețea de fibrină, în ochiurile căreia se fixează elementele figurate din sânge. Desfășurarea normală a acestui proces este garantată de echilibrul ce se stabilește între acți-

Fig. 104. Teoria clasică a coagulării (Morawitz, 1935).



nea factorilor activatori (procoagulanți) și inhibitori (anticoagulanți). S-au descris până în prezent cca 30 de factori. Procesul de coagulare poate fi declanșat prin: contactul sângelui cu suprafețe rugoase la scoaterea sa din organism, alterarea traumatică sau degenerativă a peretelui vascular, dezechilibrele cuplului activatori/inhibitori.

**Factorii plasmatici ai coagulării.** Prima descriere sumară a procesului de coagulare datează din 1905 și aparține lui Morawitz. Acesta considera că în plasmă există un precursor inactiv, protrombina, care în prezența tromboplastinei plachetare și a ionilor de Ca<sup>2+</sup> se activează, generând trombină activă. Aceasta acționează asupra fibrinogenului solubil din plasmă, transformându-l în fibrină insolubilă, ce formează matricea trombusului roșu, definitiv (fig. 104).

Această schemă a procesului de coagulare a rămas în esență valabil și astăzi. Ea s-a complicat însă prin descrierea a numeroși alți factori cu rol în diversele etape ale procesului.

După Rappaport (1968), coagularea ar evolua în trei stadii principale:

- stadiul de formare a activatorului protrombinei;
- stadiul de activare a protrombinei;
- stadiul de formare a fibrinei.

Factorii procoagulanți au fost descriși în perioada 1944—1958, pe baza cercetărilor efectuate pe bolnavi cu anomalii de coagulare. Faptul că aceste cercetări s-au finalizat simultan în diferite laboratoare și condiții a generat o serie de confuzii și discuții cu privire la identitate și nomenclatură.

Din 1962, la propunerea lui Wright, s-a generalizat folosirea unei nomenclaturi standardizate, utilizând cifrele romane. Factorii au fost numerotați în ordinea descoperirii lor. În această nomenclatură nu există factorul VI, iar factorii sunt descriși sub formă inactivă, de precursori. Starea activă este indicată prin adăugarea literei *a* la cifra corespunzătoare. În această clasificare, componenta lipidică nu este menționată.

**Factorul I**, numit și fibrinogen, este o proteină plasmatică, aflată în concentrație de 0,25—0,5 g/dl. Scăderea sub 0,05 g/dl determină apariția de tulburări hemoragice.

Din punct de vedere structural, fibrinogenul este o glicoproteină cu structură dimerică, formată din trei perechi de monomeri (alfa<sub>2</sub>, beta<sub>2</sub>, gamma<sub>2</sub>). Pe monomerul alfa este fixat un tripeptid și un fibrinopeptid A. Pe monomerul beta se fixează fibrinopeptidul B. Greutatea moleculară a proteinei atinge valoarea de 340 000.



Sinteza de fibrinogen are loc în ficat, dar și în megacariocitul trombocitar. Ea este mai activă la vârste înaintate și la coronarieni. Sub acțiunea enzimatică a trombinei, legăturile arginin-glicină din structura fibrinogenului sunt acilate. Într-un prim moment, se eliberează rapid fibrinopeptidele A și B. Ulterior, printr-o acțiune mai lentă, se eliberează și tripeptidul lanțului alfa. Monomerii astfel izolați generează ulterior fibrina. Este de menționat și faptul că fibrinopeptidele A și B nu sunt lipsite de importanță funcțională. Li se atribuie un rol vasoconstrictor local. Semnificația tripeptidului nu este cunoscută.

**Factorul II**, sau protrombina, este o alfa<sub>2</sub>-globulină cu Mr de 68 000. Concentrația sa plasmatică atinge valori de 15 ng/dl. Fiind o proteină instabilă, se scindează în prezența Ca<sup>2+</sup> și a protrombin-activatorilor, generând trombina (F. IIa) cu Mr de 33 700. Trombina este o enzimă a cărei activitate depinde în bună măsură de prezența unui rest histidinic. Se consideră astăzi că ea ar fi dotată cu proprietăți autocatalitice. În concentrații reduse, poate să acționeze asupra protrombinei, favorizând scindarea sa în continuare. În aceleași concentrații ar acționa și la nivel trombocitar, activând formarea trombusului alb.

Protrombina este considerată astăzi de unii autori (Seegers) ca fiind capabilă să genereze, prin scindare, nu numai trombina activă, ci și alți factori procoagulanți, cum ar fi factorii VII, IX, X (vezi mai jos).

Sediul sintezei de protrombină este în ficat. Procesul necesită prezența vitaminei K, care stimulează activarea ribozomală.

**Factorul III**, cunoscut și sub denumirea de tromboplastină tisulară sau extrinsecă, este o lipoproteină din grupul cefalinelor. Se localizează în fracția microzomală a creierului, plămânilor, placentei, apărând și în plasmă. Eliberată prin traumatizarea țesuturilor, are o acțiune peptidazică, contribuind la activarea protrombinei în trombină.

**Factorul IV**, reprezentat de ioni de Ca<sup>2+</sup>, participă la formarea activatorului protrombinei, la conversia protrombinei în trombină și la formarea fibrinei insolubile. Este indispensabil proceselor de coagulare.

**Factorul V**, sau proaccelerina, este cunoscut și sub denumirile de Ac-globulină plasmatică (AcG), sau factor labil. A fost descris din 1954, ca fiind o proteină foarte labilă, cu Mr de 200 000, formată din 2—3 subunități. Sediul sintezei sale ar fi tot ficatul. Printr-o activare similară cu cea a protrombinei generează accelerina (F. Va). Aceasta participă la formarea activatorului protrombinic.

**Factorul VI**: sub această denumire a fost descrisă inițial accelerina. Descoperirea faptului că aceasta nu reprezintă decât forma activată a factorului V a determinat abandonarea acestei poziții în nomenclatura activatorilor coagulării.

**Factorul VII**, proconvertina, a fost succesiv denumit și factor stabil, accelerator al conversiei protrombinei serice (SPCA), autprotrombină I. Factorul a fost descris de Owen, în 1947, și este o beta-globulină sintetizată la nivel de ficat în prezența vitaminei K. I se atribuie rolul de activator al factorului III în mecanismul extrinsec al coagulării.

**Factorul VIII**, sau factorul antihemofilic A (AHF), este cunoscut și sub denumirile de globulină antihemofilică A (GAHA, AHGA). A fost

descriș de Quick în hemofilia clasică tip A. I se atribuie rolul de a activa factorul X în mecanismul intrinsec al coagulării.

**Factorul IX**, antihemofilic B (GAHB), factor Christmas sau PTC (component al tromboplastinei plasmatice), participă la formarea activatorului protrombinei prin mecanism intrinsec.

**Factorul X** este denumit și factor Stuart-Power, sau factor Stuart, sau autprotrombină C. Activarea sa reprezintă calea finală comună în ambele mecanisme de coagulare, extrinsec și intrinsec.

**Factorul XI**, sau antihemofilic C (GAHC), este cunoscut și sub denumirea de antecedent al tromboplastinei plasmatice (PTA). Este interesat în mecanismul intrinsec al coagulării.

**Factorul XII**, sau factorul Hageman, este un important element de declanșare a mecanismului intrinsec al coagulării. În activarea sa sunt implicați numeroși factori, cum ar fi, de exemplu, contactul cu suprafețe rugoase, electronegative, prezența acizilor grași liberi și a sărurilor de sodiu ale acestora, contactul cu acidul uric, acidul ellagic și fibrele de collagen. În forma activată, factorul desfășoară activități esterazice și peptidazice, capabile să declanșeze activarea în serie a celorlalți factori plasmatici.

Cercetările din ultimii ani au adus numeroase detalii cu privire la mecanismul acestei activări, în cursul căreia ar apărea bucle de *feed-back* cu rol amplificator. S-a stabilit astfel că o activare eficientă a factorului Hageman necesită acțiunea cooperativă a contactului cu suprafața electronegativă în prezența factorului XI și a unui precursor al plasmakininelor, numit kininogen, cu greutate moleculară mare. Fixarea factorului Hageman pe suprafața de activare, în prezența celor două proteine, duce la o activare inițială generând cantități minime de F.XIIa. Ulterior, aceste mici cantități de factor activat determină la rândul lor atât activarea factorului XI, cât și activarea unui precursor enzimatic din plasmă (numit prekalicreină) într-o enzimă activă, kaliceina. Ambii factori, pe lângă acțiunile specifice (procoagulantă, în cazul F.XIIa, și plasmakinin-eliberatoare, în cazul kaliceinei), acționează în *feed-back*, accelerând formarea de factor Hageman activ. Se descriu două forme de factor Hageman activ. Forma alfa, cu greutate moleculară mare, capabilă să activeze F.XI, rămâne legată de suprafața activantă și limitează local coagularea intrinsecă. Forma beta, cu greutate moleculară mică, intră în curentul circulator, unde diseminează formarea de kinine și plasmină fără a fi însă capabilă să activeze F.XI.

**Factorul XIII** este denumit și factor Laki-Lorand, fibrinază sau factor stabilizator al fibrinei (FSF). Factorul este o alfa-globulină și se activează în prezența trombinei și a ionilor de Ca<sup>2+</sup>. În forma activată este o transglutaminază, cu Mr de 130 000, care stabilizează monomerii de fibrină polimerizați spontan, determinând formarea legăturilor izopeptidice ce conferă rezistența structurilor moleculare.

Sinteza hepatică a factorilor II, VII, IX și X necesită prezența vitaminei K. Rolul vitaminei este de a atașa structuri proteice postribozomale (grupări prostetice cu afinitate pentru calciu) la nivelul regiunii aminoterminală (grupări gamma-carboxilglutamice). În avitaminoze sau



în cazul terapiei anticoagulante cu antagoniști ai vitaminei K, factorii se sintetizează într-o formă incompletă, incapabilă să fixeze ionii de calciu (proteine induse de absența vitaminei K; PIVKA; decarboxiproteine).

**Factorii plachetari ai coagulării.** Trombocitele conțin numeroși factori implicați în coagulare. Prin similitudine cu cei plasmatici, s-au descris succesiv nouă factori plachetari. Ulterior, s-a stabilit că o parte dintre acești factori sunt de fapt captați de trombocit din plasmă și reținuți până în momentul distrugerii.

**Factorul 1**, de fapt identic cu factorul V.

**Factorul 2**, identic cu fibrinogenul plasmatic (factor I).

**Factorul 3**, denumit și factor fosfolipidic plachetar, joacă rol de cofactor în mecanismul intrinsec al coagulării.

**Factorul 4**, sau factor antiheparinic plachetar, intervine în inactivarea heparinei, limitând acțiunea anticoagulantă a acesteia.

**Factorul 5**, cunoscut și sub denumirea de proteină S, nu are încă un rol bine definit în mecanismul coagulării.

**Factorul 6** este un factor antifibrinolitic, care împiedică liza prematură a trombusului de fibrină.

**Factorul 7** este de fapt serotonina plachetară (vezi mai jos).

**Factorul 8** este retractozimul plachetar, implicat în retracția trombusului de fibrină.

**Factorul 9** este identic cu factorul II plasmatic.

Formarea trombusului de fibrină are o durată de cel mult 6—8 min, din care majoritatea este afectată etapei de formare a activatorului protrombinei. Formarea trombinei este un proces ce se desfășoară în 5—7 s, iar formarea fibrinei în doar 2—5 s. Dacă în ceea ce privește secvența acestor fenomene există un consens general, în ceea ce privește mecanismul intim al coagulării părerile sunt încă împărțite.

Există în prezent două teorii majore ale coagulării: teoria cascadei enzimatice a lui Mac Farlane și teoria autocatalizei emise de Seegers.

**Teoria cascadei enzimatice**

Emisă de Mac Farlane în 1964, această teorie privește procesul coagulării ca fiind o succesiune de acțiuni enzimatice. Produsul fiecărei trepte contribuie la declanșarea etapei următoare (fig. 105). Studii ulterioare, asimilând și păstrând datele prezentate în schema Mac Farlane, au demonstrat că factorii coagulării nu acționează izolat, ci formând complexe dotate cu activități multiple și adesea adsorbite pe fosfolipide. Aceste observații au determinat propunerea unor scheme de coagulare ce subliniază apariția unor astfel de complexe. Este cazul schemei trifazice a coagulării (Blomback, 1966) sau al celei a coagulării în patru trepte (Hemker, 1970) (fig. 106).

**A. Formarea activatorilor protrombinei.** După cum factorii ce participă la acest proces sunt de origine strict sanguină sau și de origine tisulară, se descriu un mecanism intrinsec și, respectiv, un mecanism extrinsec.

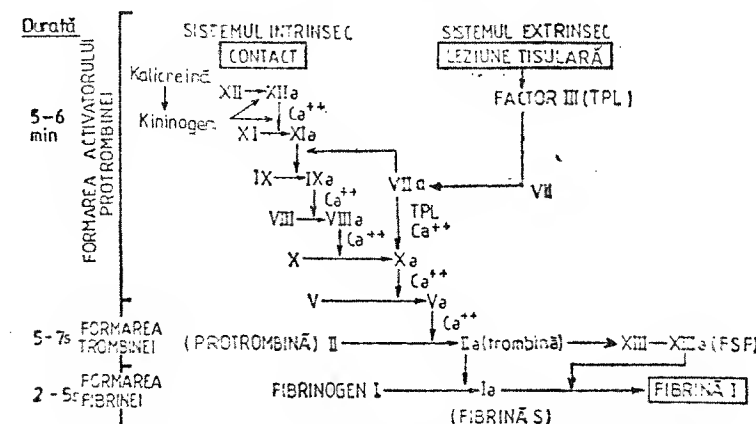


Fig. 105. Teoria cascadei enzimatice a coagulării (după Mac Farlane, 1964).

a) **Calea extrinsecă.** Este urmată ori de câte ori, prin lezarea peretelui vascular, sângele vine în contact cu țesuturile. În aceste condiții, tromboplastina tisulară (F. III) împreună cu ionii de Ca<sup>2+</sup> (F. IV) și proconvertina (F. VII) se completează, formând un complex dotat cu activitate enzimatică. Acesta, la rândul său, se fixează pe factorul Stuart-Power (F. X), trecându-l în forma activată (F. Xa), capabilă să activeze la rândul său proaccelerina (F. V) ce se adaugă complexului. Se formează astfel activatorul extrinsec, cu activitate protrombinazică. În acest complex, activitatea enzimatică se datorează F. Xa, restul factorilor jucând un rol de acceleratori ai procesului.

b) **Calea intrinsecă.** Factorul Hageman (F. XII) trece în forma activă printr-unul din mecanismele mai sus citate. În această formă el acționează asupra globulinei antihemofilice C (F. XI), pe care o activează. În acest proces intervine kininogenul cu greutate moleculară mare, care fixează F. XI de suprafața lezată unde se află F. XIIa. Este posibil uneori

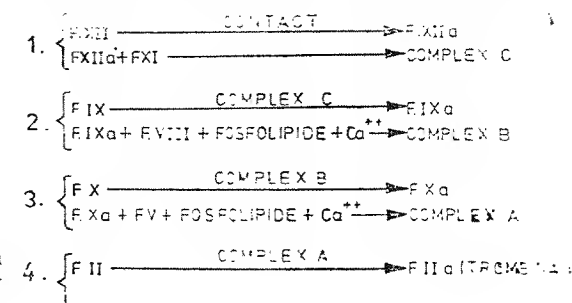


Fig. 106. Ipoteza coagulării în patru trepte (după Hemker, 1970).

ca lanțul de reacții să fie inițiat la nivelul celei de a doua trepte. Factorul XI ar fi sensibil la acțiunea acelorași condiții activante ca factorul XII. În forma activată și în prezența ionilor de calciu (F. IV), factorul XI acționează asupra globulinei antihemofilice B (F. IX), activând-o. S-a descris și posibilitatea activării factorului IX de către „complexul extrinsec” (F. VIIa, F. III, F. IV). Factorul IXa acționează asupra globulinei antihemofilice A (F. VIII), pe care o activează. Pentru acest efect este necesară prezența calciului și a factorului 3 plachetar. Se consideră că, de fapt, factorul VIII împreună cu factorul IXa, factorul 3 plachetar și factorul IV ar forma un complex dotat cu activitate enzimatică, capabil să determine activarea factorului X. Este posibil ca și această treaptă să reprezinte, de fapt, doar un proces de adăugare a factorului XI la complexul deja format. Într-un ultim moment, prin acțiunea asupra factorului V, ce se adaugă în calitate de coenzimă, se formează activatorul protrombinic intrinsec.

**B. Formarea trombinei active.** Este procesul prin care protrombina plasmatică (F. II) trece într-o enzimă activă — trombina (F. IIa). Reluând unele date de mai sus, această activare poate avea loc prin mecanism intrinsec sau extrinsec. Călea intrinsecă este considerată ca fiind secundară. Căle două căi converg la nivelul factorului X, a cărui activare, urmată de activarea factorului V, reprezintă calea finală comună a formării activatorului protrombinic. Factorul VII nu intervine decât în calea extrinsecă, pe când factorii XII, XI, IX și VIII nu intervin decât în calea intrinsecă.

Pentru a-și desfășura acțiunea, este absolut necesar ca activatorul protrombinic să conțină o fracție lipidică. Aceasta este furnizată de tromboplastina tisulară (F. III), în calea extrinsecă, și de f. 3 plachetar, în calea intrinsecă.

Odată formată, trombina acționează în *feed-back* pe lanțul reacțiilor descrise. Astfel, în concentrații reduse, ea exercită efecte activatoare la nivel trombocitar (eliberarea de f. 3), la nivelul F. VIII și F. X. Astfel de concentrații apar nu numai la începutul procesului de coagulare propriu-zis, ci și în condiții normale, datorită stimulării permanente a sistemului prin microtraumatismele sau modificările inime de structură ale endoteliului vascular. În concentrații mari, trombina exercită efecte de inhibiție a activării factorilor VIII și X, prevenind astfel extinderea excesivă a coagulării.

**C. Formarea fibrinei.** Din momentul în care devin disponibile primele cantități de trombină activă, se declanșează procesul de formare a fibrinei. Acest proces evoluează în trei etape: proteolitică, de polimerizare și de stabilizare.

**Faza proteolitică:** trombina atacă regiunea aminoterminală a lanțurilor A alfa și B beta, scindând legăturile arginil-glicinice și eliberând rapid fibrinopeptidul A și apoi fibrinopeptidul B. Astfel rezultă din fibrinogenul plasmatic monomeri de fibrină.

**Faza de polimerizare:** monomerii de fibrină se polimerizează neenzimatic, spontan, cap la cap și lateral, formând un polimer fără legături covalente (fibrina S).

**Faza de stabilizare:** se caracterizează prin introducerea legăturilor covalente în structura polimerului S (solubil). Procesul are loc în prezența unei transglutaminaze (f. 8). Activată de trombină sau de F. Xa (în prezența  $\text{Ca}^{2+}$ ), enzima introduce legături izopeptidice între grupările epsilon-aminice ale lizinei și grupările gamma-carboxamidice ale glutaminei, cu eliminare de amoniac. Se stabilizează rapid dimerii gamma-gamma și apoi, mai lent, polimerii alfa.

**D. Retracția cheagului.** După formarea trombusului de fibrină etanș și solid ancorat se realizează retracția acestuia, care asigură condiții de hemostază perfectă. Acest proces de retracție este atribuit în bună parte trombocitelor ce ar acționa retrăgându-și pseudopodele. La acest proces participă trombostenina, ATP și retractozimul plachetar.

#### Teoria autocatalizei (Seegers)

Pornind de la cercetări *in vitro* asupra identității factorilor coagulării, Seegers și școala sa au ajuns de la jumătatea deceniului trecut la o ipoteză mult simplificată privind mecanismul coagulării (fig. 107).

Seegers consideră că protrombina este o proteină plasmatică labilă, capabilă, prin scindare autocatalitică (în prezența  $\text{Ca}^{2+}$ , F. III și f. 3), să genereze nu numai trombina, ci și alți produși cu activitate enzimatică, pe care i-a numit autoprotoimobine. Aceștia, ca și trombina, ar acționa în *feed-back*, determinând scindarea a noi cantități de protrombină. Trombina astfel formată acționează asupra fibrinei în modul deja descris (vezi mai sus).

Conform acestei teorii, odată inițiată, coagularea intră într-un cerc vicios, ce nu poate fi întrerupt decât prin acțiunea factorilor anticoagulanți. Recent s-a demonstrat identitatea chimică dintre factorul VII și autoprotoimobina I, factorul IX și autoprotoimobina II, factorul X și autoprotoimobina Ic.

**Controlul coagulării.** Extinderea procesului de coagulare dincolo de limitele necesare, precum și coagularea intravasculară diseminată sunt prevenite prin intervenția a o serie de factori cu rol anticoagulant (fig. 108).

**Fluxul sanguin.** Torentul circulator contribuie prin efectele sale mecanice la fragmentarea fibrinei, care este ulterior distrusă. Pe de altă parte, îndepărtarea și diluția factorilor activați din zona interesată contribuie, de asemenea, la delimitarea procesului.

**Clearance-ul factorilor activi.** Factorii plasmatici activați în circulație sunt în permanență metabolizați și inactivați la nivel de ficat, sistem

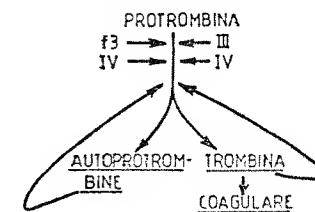


Fig. 107. Teoria coagulării (Seegers).



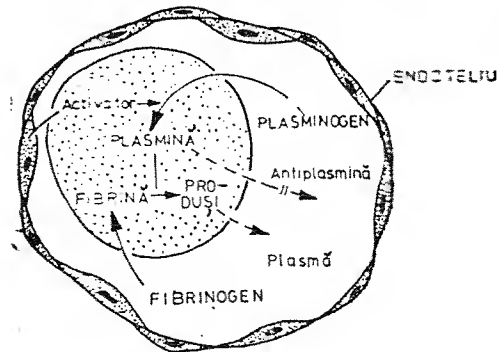


Fig. 109. Activarea locală a plasminogenului în zona cheagului de fibrină dintr-un vas mic (după Williams, 1972).

sau factorul XIa. Acest mecanism ar reprezenta încă un aspect al cuplării multiple dintre coagulare și fibrinoliză. Activatorul tisular lent ar fi stocat în lizozomii din numeroase țesuturi (uter, prostată, tiroidă, suprarenale, plămâni etc.) și endotelii vasculare, de unde este eliberat de obicei în momentul distrucțiilor celulare.

**Factorii antiactivatori.** Acțiunea activatorilor este contracarată de prezența antiactivatorilor. Se cunosc o serie de antiactivatori naturali, cum ar fi factorul Schulman sau antistrepto- și antilizokinaza. Cercetările chimice și farmacologice au pus în evidență acțiunea antiactivatoare a unor produși naturali sau sintetici străini organismului, cum ar fi acidul epsilon-aminocaproic (EAC), inhibitorul din soia, acidul transaminometilciclohexancarbazolic (AMCHA) etc. Acești produși, alături de cei purificați din plasmă, pot fi utilizați în controlul fibrinolizei la fel cum activatorii (în special streptokinaza) se utilizează în controlul trombozelor.

**Factorii antiplasminici.** Reprezintă echivalentul funcțional al anti-trombinelor din sistemul procoagulant. S-au descris două antiplasmine. Una dintre acestea este o alfa<sub>2</sub>-macroglobulină, sintetizată în ficat. Aflându-se în circulație, ea inactivează plasmina imediat după formare, nelăsându-i decât timpul necesar unei acțiuni locale limitate. O a doua antiplasmină are o acțiune lentă și este o alfa<sub>1</sub>-globulină, sintetizată în pancreas și parotidă.

### 5.2.9.3. Tulburările hemostazei normale

Așa cum a reieșit din cele expuse, pentru desfășurarea normală a hemostazei sunt necesare: normalitatea peretelui vascular, a funcției trombocitare și a acțiunii celor două sisteme pro- și anticoagulant. Orice alterare a acestor condiții determină tulburări de hemostază cu grave repercusiuni locale și generale.

**Perturbări de natură parietală:** apar fie în alterări locale ale peretelui vascular (telangiectazii etc.) sau prin alterări generale ale rezistenței și permeabilității peretelui capilar (fragilitatea vasculară ereditară, diabetică, scorbutică). Se însoțesc de obicei de mici hemoragii externe

sau intratisulare locale (epistaxis) sau extinse (peteșii, purpură). Din aceeași categorie fac parte hemoragiile prin lezarea mecanică, traumatică a vaselor. Leziuni vasculare pot apărea și sub acțiunea unor agenți agresori, cum ar fi cei microbieni (streptococ), toxici (arsenic, sulfamide), histamina. Sunt frecvente, de asemenea, lezările prin agenți imunologici, acționând în cadrul reacțiilor alergice și anafilactice. Tulburările, în cazul în care nu sunt evidente, pot fi obiectivate și prin proba Rumpel-Leede.

**Perturbări de natură trombocitară:** trombopeniile (sub 150 000/mm<sup>3</sup>) se însoțesc în mod obișnuit de tulburări hemoragice (purpură). Ele pot apărea fie prin defect de producere (congenital, toxic, infecțios etc.), fie prin exces de distrugere (hipersplenism, traumatisme chirurgicale, intoxicații etc.). Tulburări hemoragice pot apărea și în situația unor modificări ale capacității funcționale trombocitare (trombopatii, trombastenii), manifestate mai ales prin lipsă de adezivitate plachetară, deficit de factor 3, fragilitate.

**Perturbări prin deficite ale factorilor coagulării:** deficitul ereditar de factor VIII și, mai rar, de factor IX determină hemofiliile A și, respectiv, B. Alături de aceste forme hemoragice majore s-au descris și așa-zisele pseudohemofilii prin deficit de factor XI (hemofilia C) sau XII.

Deficite pot apărea și în cazul protrombinei, factorilor V, VII, X, XIII. Aceste deficite, ca și cele ale fibrinogenului, pot sta la originea diverselor sindroame hemoragice.

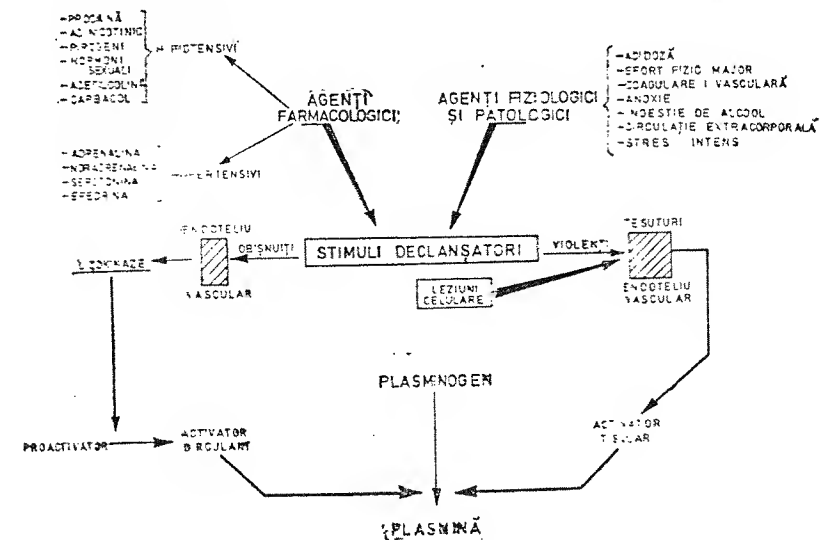


Fig. 110. Factorii fizico-farmacologici cu rol în declanșarea fibrinolizei.

*Perturbări prin disfuncția sistemului fibrinolitik:* fibrinoliza exagerată, cauzatoare de hemoragii, poate apărea în stările de stres (emoții, oboseală), în intervenții chirurgicale, insuficiențe hepatice, accidente transfuzionale, supradoză de medicamente etc. (fig. 110).

Un aspect deosebit este prezentat de coagularea intravasculară diseminată. Aceasta apare în alterările endoteliului capilar (traumatisme, arterite), stază capilară (insuficiență cardiacă, varice), prezența unor factori trombogeni (hiperfibrinemia, AGL, acid lactic, ADP, veninuri etc.). Într-un prim moment, se formează mici agregate trombotice diseminate datorate activării difuze a trombinei. Consumul excesiv de factor procoagulant determină într-o a doua fază, apariția unei hipocoagulabilități, urmată de o fibrinoliză exagerată. În acest cadru, apar tulburări hemoragice diseminate de o gravitate deosebită.

#### 5.2.1.4. Explorarea hemostazei și fibrinolizei

Metodele de explorare a hemostazei și fibrinolizei sunt numeroase, mai ales datorită complexității mecanismelor ce antrenează o multitudine de factori. Aceste metode cuprind investigarea principalelor etape ale coagulării (vasculare, trombocitare, plasmatică), precum și ale fibrinolizei.

**Teste de fragilitate capilară.** Principiu: se apreciază numărul de peteșii formate la nivelul plicii cutanee fie după aplicarea unei ventuze, fie după aplicarea timp de 5 minute a unei presiuni (egale cu T.A. medie) cu ajutorul unui manșon pneumatic. Rezultate: se exprimă în număr de peteșii pe o arie circulară ( $r=20\text{ mm}$ ). Normal — până la 10; slab pozitiv (+); pozitiv (++); 20—30; pozitiv (+++); 30—40; intens pozitiv (++++) 50—50 de peteșii.

**Teste trombocitare.** 1. *Numărarea trombocitelor.* Principiu: se realizează direct în hemocitometrul Valori normale:  $250\ 000 \pm 50\ 000/\text{mm}^3$  sânge.

2. *Adesiunea plachetară (prezența plachetară).* Principiu: se măsoară scăderea numărului de trombocite după trecerea sângelui nativ sau cu anticoagulant pe o suprafață străină în condițiile standard stabilite pentru fiecare laborator.

3. *Disponibilitatea de factori plachetari.* Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei îmbogățite în trombocite incubate cu o substanță de caolin.

4. *Retracția cheagului.* Principiu: se măsoară volumul procentual de lichid expulzat într-un cheag de plasmă în timp de o oră. Valori normale: peste 55 %.

5. *Agregabilitatea plachetară.* Principiu: se înregistrează dinamica agregării trombocitelor în plasmă îmbogățită cu plachete, în comparație cu un subiect normal. Agregarea se induce fie direct (adăugare de ADP),

fie indirect (soluție de collagen). Măsurarea se face fotoelectric într-un agregometru înregistrator.

6. *Testul Biggs-Douglas.* Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei normale din momentul punerii în contact cu un sistem format din plasmă adsorbită și ser normal cu suspensie plachetară de cercetat, incubate cu  $\text{CaCl}_2$ . Rezultate: 8—12 s (pentru o incubare de 9 min).

7. *Timpul de sângerare.* Principiu: se măsoară timpul de sângerare la nivelul unei incizii standard a zonei mediane a lobului urechii. Rezultate: normal: 2—4 minute; patologic: peste 6 minute (între 4 și 6 minute se repetă).

Teste de investigare a timpului plasmatic al hemostazei.

a. Metode globale (screening):

1. *Timpul de coagulare a sângelui în vitro* (eprubetă, lamă, capilare etc.). Valorile diferă în funcție de metodă;

2. *Timpul Howell.* Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei oxalate, bogată în trombocite după recalcifiere. Apreciază atât funcția trombocitară, cât și activitatea factorilor plasmatici. Rezultate: 60—120 s (eprubete obișnuite, plasmă bogată în trombocite);

3. *testul de toleranță la heparină.* Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei recalcifiate în prezența heparinei. Rezultate: la 0,5 U.H. timpul de coagulare este de 4 ori timpul Howell. Scăderi cu peste 25% sunt semnificative pentru prezența unei hipercoagulabilități;

4. *consumul de protrombină.* Principiu: se măsoară timpul de coagulare a plasmei normale în prezența unui amestec de ser de cercetat, tromboplastină și  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ . Rezultate: valorile peste 45 de secunde sunt normale. Valorile mai reduse indică remanența protrombinei neconsumate în serul de cercetat, care este probabil deficitar în protrombină;

5. *trombelastografia.* Principiu: este o metodă de determinare a coagulabilităților globale și fibrinolizei, care permite aprecierea cineticii de formare și calității cheagului sanguin pe baza unor parametri specifici (fig. 111). Valorile normale sunt prezentate, în mare, în tabelul alăturat tabelul XVII).

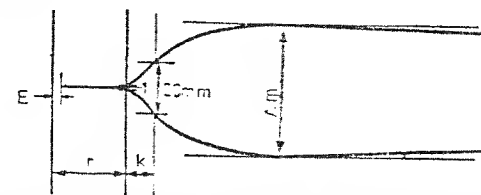


Fig. 111. Trombelastograma cu parametrii clasici. E, timpul de umplere; r, timpul de reacție; k, viteza de reacție protrombină — fibrinogen. Am, amplitudinea maximă.

TABELUL XVII

Parametrii trombelastografiei în cazul sângelui uman integral nativ  
(după Piepkea și colab., 1979)

Limba de hipocoagulare	Simbol	Parametru	Limba de hipercoagulare
20	r	Perioada de reacție	10
25	a	Parametrul cuantic al coagulării	30
17	$x_c$	Abscisa centrului trombodinamic	5
8	$y_c$	Ordonata centrului trombodinamic	8
300		Parametrul ritmului de coagulare	75
44°		Trombogonion	55°
0,94	tg	Viteza maximă a coagulării	1,45
100	$x_m$	Abscisa punctului de coagulare maximă	50
179°		Unghiul de relaxare a cheagului	177°
0,01	tg	Viteza de relaxare a cheagului	0,05
12 min	K	Viteza de coagulare	7 min
40 mm	$A_m$	Amplitudinea maximă	60 min
81	$E_{mx}$	Elasticitatea maximă	150

b) Metode de explorare a căii extrinseci:

1. *timpul Quick (TQ)*. Principiu: se determină timpul de coagulare a plasmei oxalate (săracă în trombocite), în prezența unui exces de tromboplastină tisulară și calciu. Se ocolesc astfel factorii sistemului intrinsec (VIII, IX, XI și XII). Valori: 13—15 s (sau 90—100% față de plasma normală). Depășirea acestor valori indică existența unui deficit de F. VII atunci când calea intrinsecă se dovedește a fi normală;

2. *metode specifice*. Principiu: alungirea timpului Quick indicând un deficit al căii extrinseci; activitatea specifică a oricăruia dintre factorii implicați (II, V, X) poate fi stabilită făcând să varieze doar compoziția reacțiilor. La plasma de cercetat se adaugă toți factorii, cu excepția celui de cercetat. Dacă timpul de coagulare se normalizează, este de presupus că plasma de investigat nu prezintă un deficit al factorului în cauză.

c) Metode de explorare a căii intrinseci:

1. *timpul de tromboplastină parțială (PTT)* (fig. 112). Principiu: este un test global intrinsec și reprezintă timpul de coagulare a plasmei sărace în trombocite, din momentul adăugării de cefalină din creier uman (suspensie 1%) și calciu. Valori: 70—110 s;

2. *timpul de tromboplastină parțială activat (PATT)*. Principiu: este PTT al unei plasme activate prin adăugare de caolin. Valori: 45—60 s;

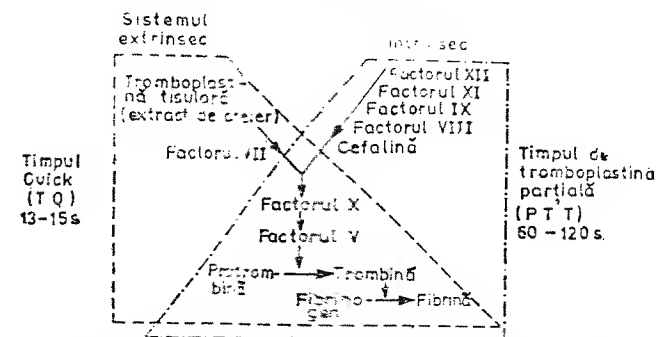


Fig. 112. Factorii explorați prin determinarea timpului de protrombină (timpu Quick) și a timpului de tromboplastină parțială (PTT).

3. *metode specifice*. Ca în cazul căii extrinseci, este posibilă determinarea specifică a factorilor V, VIII, IX, X, XI și XII utilizând succesiv sisteme de reacție în care se introduc din afară toți factorii, cu excepția celui de investigat.

# FIZIOLOGIE SPECIALĂ



## 6. FIZIOLOGIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR

Aparatul cardio-vascular, reprezentat de inimă, artere, capilare și vene, asigură deplasarea sângelui la nivelul țesuturilor și organelor în vederea realizării schimburilor nutritive și respiratorii celulare și a îndepărtării produșilor toxici de degradare. Inima ca organ propulsor prevăzut cu un sistem propriu de aprindere, generator de contracții ritmice autointreținute, îndeplinește rolul unei veritabile motopompe biologice ce furnizează energia necesară deplasării sângelui în circuitul închis al mării și micii circulații. La rândul lor, arterele, arteriolele, capilarele, venulele și venele formează o vastă rețea de tuburi elastice cu structură și funcții diferite, ce vor fi prezentate în subcapitolele consacrate circulației arteriale, capilare și venoase.

Marea și mica circulație, fiind dispuse în serie, funcționează în regim presional diferit și îndeplinesc roluri fiziologice distincte. În cazul mării circulații (sistemice), sângele parcurge circuitul: ventricul stâng-artere-arteriole-capilare-venule-vene-atriu drept, prezentând trei segmente — de distribuție (ventricul stâng, aortă și ramurile sale), de schimb (capilare și venule) și colector (vene și atriu drept). Mica circulație asigură deplasarea sângelui din ventriculul drept la plămâni prin arterele pulmonare și înapoi în atriu stâng prin venele pulmonare. Pe plan funcțional, aparatul cardio-vascular asigură transportul de substanțe nutritive și dăunătoare, participă la procesele de adaptare și apărare ale organismului și coordonează funcțiile somato-vegetative cu ajutorul factorilor umorali activi din plasmă, în vederea asigurării echilibrelor homeostatice.

### 6.1. PARTICULARITĂȚILE MORFO-FUNCȚIONALE ALE INIMII

Inima este un organ musculo-cavitar globulos, care îndeplinește atât un rol de rezervor sanguin, cât, mai ales, rolul de pompă aspiro-respingătoare, cu activitate ritmică sistolo-diastolică. Ea are importanță esențială în asigurarea diferențelor de presiune necesare circulației sângelui în arborele vascular (fig. 113).

În scara animală, acest organ circulator central evoluează treptat, de la forma simplă a unui tub muscular, la forme din ce în ce mai complexe, prevăzute cu atrii și ventricule, în care apar ulterior septuri mediane. Acestea separă cordul drept, în care circulă sânge venos, de cordul stâng, care pompează sânge arterial. Separarea completă a inimii drepte de cea stângă și, prin urmare, a mării circulații de mica circulație apare la păsări și mamifere. Etapele acestei evoluții filogenetice pot fi regăsite

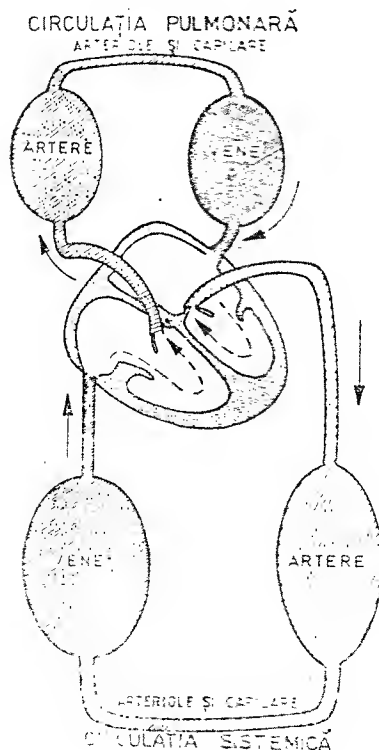


Fig. 113. Reprezentarea schematică a marii și micii circulații, indicând sectoarele distensibile și de rezistență (modificat după Guyton, 1976).

Fibrele musculare cardiace sunt dispuse în straturi suprapuse, ancorate de scheletul fibros. La nivelul atriilor se descriu două straturi atât de subțiri, încât mușchiul atrial este translat: un strat înconjoară complet ambele atri, în timp ce al doilea, dispus perpendicular pe primul, este independent pentru fiecare atriu. La nivelul ventriculelor se descriu patru sisteme de fibre musculare:

- sistemul sino-spiral superficial, cu originea și inserția pe inelul tricuspidei;
- sistemul bulbo-spiral superficial, cu ambele inserții pe inelul mitral;
- sistemul sino-spiral profund, care înconjură ambele ventricule;

și în evoluția ontogenetică a embrionului uman. La acesta, inima se dezvoltă din doi muguri mezodermici simetrici, situați de o parte și de alta a extremității orale a conului primitiv. Inițial se dezvoltă conul ventricular, care își începe activitatea contractilă odată cu începerea formării atriilor, urmată de formarea sinusului venos. Acesta preia controlul ritmului cardiac înaintea apariției sistemului conductor sau a fibrelor nervoase în interiorul organului.

Inima este alcătuită din trei structuri distincte, ce se suprapun de la exterior spre cavitatea centrală: pericardul, miocardul și endocardul.

Pericardul este un sac dublu, în care se află câțiva cm<sup>3</sup> de lichid seros, cu rol de lubrefiere. Are și rolul de a limita expansiunea și umplerea diastolică, mai ales a ventriculului drept, prevenind astfel circulația pulmonară împotriva unei eventuale supraîncălziri (congestie). Pericardul servește și ca suport pentru atri, împiedicând regurgitarea sângelui din ventricule în atriile în cazul unor presiuni sistolice ventriculare deosebit de ridicate.

Miocardul este constituit, la rândul său, din fibre musculare cardiace, un sistem amfio-conductor și un schelet fibros care, împreună cu endocardul, participă la formarea sistemului valvular.

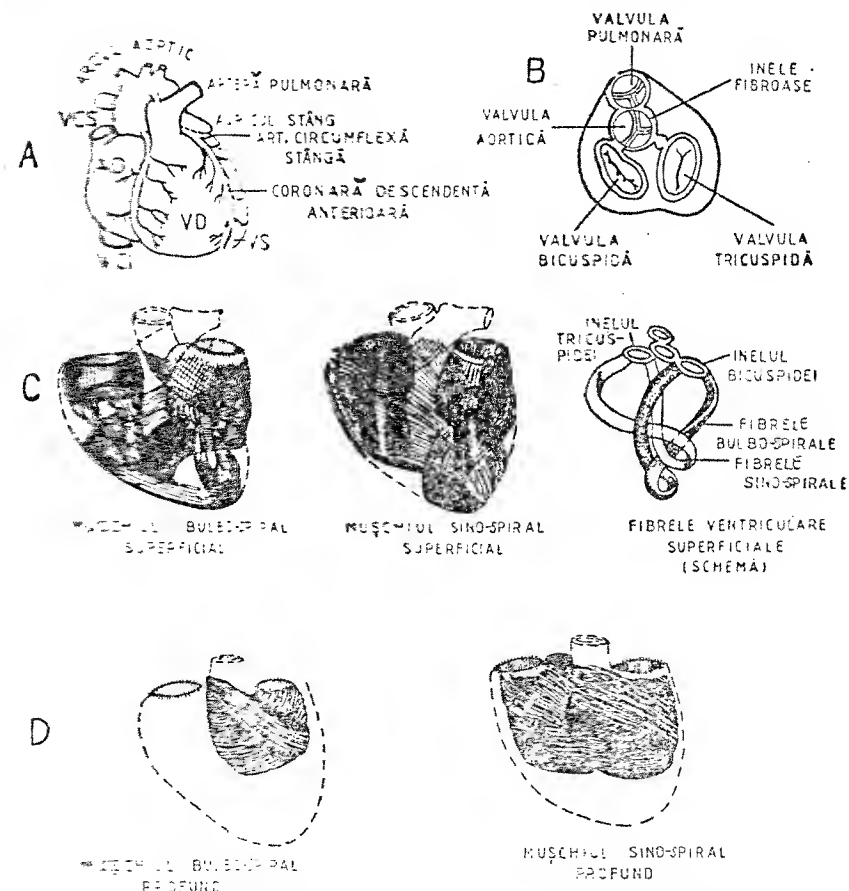


Fig. 114. A: Față anterioară a inimii la om. VCS, venă cavă superioară. VCI, venă cavă inferioară. AD, auricul drept. VD, ventricul drept. VS, ventricul stâng. B: Scheletul fibros și valvele cardiace privite de sus. C, D: Fibrele mușchiului ventricular.

— sistemul bulbo-spiral profund, care înconjură doar ventriculul stâng.

Aceste sisteme de fibre (fig. 114 A, B, C, D) acționează în sensul reducerii diametrului longitudinal și, mai ales, transversal ale cavităților ventriculare în timpul sistolei.

Fibrele ce intră în alcătuirea țesutului muscular cardiac au diametrul de circa 15–25 μm, lungimea de 150 μm și un aspect striat, identic cu cel al mușchiului scheletic. Ele sunt delimitate de o membrană ce-

lulară, sarcolemma. Aceste fibre prezintă zone de apozitie atât de strânsă, încât la studiile inițiale de microscopie optică au creat impresia unei continuități citoplasmatică.

Ulterior, cercetări mai aprofundate de microscopie optică și electronică au evidențiat faptul că țesutul muscular cardiac, deși se comportă ca un sincițiu funcțional (mușchi unitar), nu este și un sincițiu morfolologic. La nivelul zonelor de apozitie, membranele celor două celule învecinate sunt distincte și nu există o continuitate citoplasmatică. Aceste zone, în care sarcolemele sunt foarte apropiate, au fost numite *discuri intercalare*. Discurile au o porțiune transversală dispusă în unghi drept, cu axul longitudinal al fibrelor musculare la extremitățile celulei, la nivelul unei linii Z. Aceste zone au adesea o dispoziție în zig-zag. Porțiunile transversale învecinate sunt frecvent conectate prin segmente longitudinale, ce se întind în lungul sarcomerului până la următoarea linie Z. Caracterul de sincițiu funcțional, electric și mecanic al țesutului miocardic este asigurat prin rezistență electrică extrem de scăzută și legăturile intercelulare ferme realizate la nivelul discurilor intercalare. La nivelul acestor structuri, s-au descris trei tipuri de specializări joncționale:

— *macula aderens* (desmosomi), care asigură adeziunea strânsă între celulele adiacente longitudinale;

— *fascia aderens*, care ocupă majoritatea porțiunii transversale a discului și la nivelul căreia se inseră filamentele subțiri de actină ale ultimului disc clar; împreună cu desmosomii, aceasta asigură solidaritatea mecanică a fibrelor adiacente;

— *nerusul* (joncțiunea strânsă), ce se găsește în partea laterală a discului, nu oferă inserție filamentelor contractile și pare a se afla în afara direcției de exercitare a forței mecanice. La acest nivel, apozitia membranară este foarte strânsă și par să existe canale ionice intercelulare care asigură cuplarea electrică a fibrelor.

Viteza de conducere în sens longitudinal de la o fibră la alta este de două ori mai mare decât viteza de conducere în sens transversal.

Fibra musculară cardiacă conține câțiva nuclei situați central, în sarcoplasmă. Aparatul metabolic energoformator reprezentat de mitocondrii este deosebit de dezvoltat. Mitocondriile ocupă cca 15% din volumul celulei. Aparatul contractil al fibrei miocardice (fig. 115 A, B, C, D) reprezintă cca 50% din volumul celulei și are o structură asemănătoare cu cea observată în mușchiul scheletic. Miofilamentele groase, de miozină, și subțiri, de actină, sunt grupate în discuri (benzi) întinse (anizotrope — A) și, respectiv, clare (izotrope — I). În centrul discurilor clare se află membrana Z, care se continuă transversal până la nivelul sarcolemei, servind ca zonă de ancorare a filamentelor de actină și separând sarcomerele între ele. În centrul discului întunecat se află stria clară (stria Hensen — H), ce marchează centrul sarcomerului, zona în care nu se formează punți transversale acto-miozinice.

În afara aparatului metabolic și al celui contractil, o semnificație morfo-funcțională deosebită la nivelul fibrei musculare cardiace o au

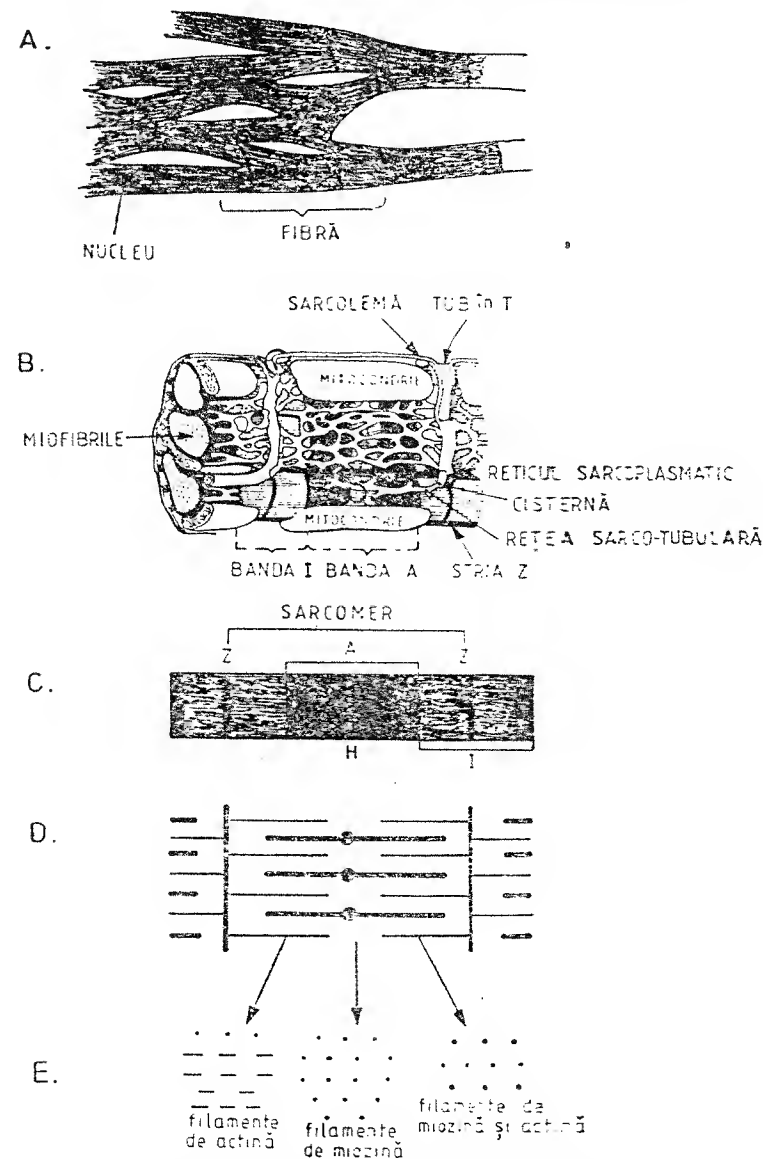
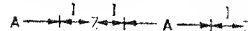
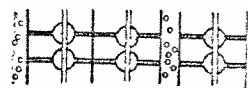


Fig. 115. Structura și ultrastructura fibrei miocardice. A: Țesutul miocardic. B: Ultrastructura fibrei miocardice. C: Sarcomerul, reprezentat schematic. D, E: Secțiuni transversale prin sarcomer.

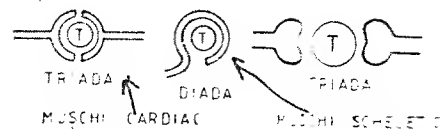
## A MUȘCHI CARDIAC



## B MUȘCHI SCHELETIC



## C.



sistemul de tubuli în „T” și reticulul sarcoplasmatic. Sistemul transversal de tubuli (tubuli în „T”) este reprezentat de invaginații ale sarcolemei, care penetrează sarcomerul la nivelul membranei Z. Lumenul acestor tubuli este în continuare directă cu mediul extracelular. Tubulii în „T” se află în relații strânse cu un sistem de tubuli longitudinali aparținând reticulului sarcoplasmatic. La nivelul fiecărei linii Z, tubul în „T” vine în contiguitate strânsă cu extremitățile dilatate (cisterne) ale

VENA CAVĂ SUPERIOARĂ

NODULUL SINO-ATRIAL

NODULUL ATRIO-VENTRICULAR

FASCICULUL HIS ȘI RAMURILE DE CONDUCCIE

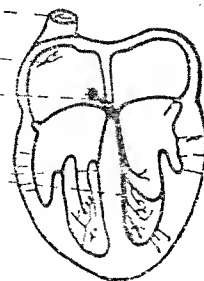


Fig. 117. Sistemul excito-conductor cardiac.

două tuburi longitudinale. Ansamblul format dintr-un tub în „T” și cele două cisterne care îl mărginesc este numit *triadă* și are o semnificație deosebită în procesul cuplării excitației cu contracția (fig. 115 A, B, C).

*Sistemul autonom excito-conductor cardiac* este ansamblul anatomo-histologic intracardiac implicat în inițierea și propagarea impulsului sistolic. În componența sa s-au individualizat următoarele structuri (fig. 117):

— *Nodulul sinusal Keith și Flack* (1906), considerat un rest embrionar din sinusul venos, are la o înălțime de cca 2 mm și o lungime de cca 2 cm, fiind situat între vena cavă superioară și atrul drept, în sulcus terminalis. Este format dintr-o aglomerare centrală de celule nodale (P), de dimensiuni reduse, de formă rotunjită, ovalară, cu aspect palid, lipsite de elemente contractile, în strâns contact și dotate cu automatism. Nodulul mai conține celule de tip intermediar (tranzitionale) fusiforme, cu rare elemente contractile, și contacte de tip nexus, precum și celule miocardice propriu-zise. Nodulul este vascularizat de artera sinusală, ram din coronara dreaptă, și conține fibre simpatice și parasimpatice din vagul drept.

Nodulul sinusal îndeplinește rol de generator electric primar, care impune ritmul fiziologic al bătăilor cardiace.

— *Nodulul atrio-ventricular Aschoff-Tawara* (1892) este situat sub-endocardic, în partea dreaptă și posterioară a marginii inferioare a septului interatrial, lângă orificiul sinusului coronar. Este situat deasupra barierei transversale fibroase a inimii, reprezentând singura posibilitate de contact atrio-ventriculară. Fibrele musculare atriale din regiunea sinusului coronar se adună în evantai, se împletesc și se unesc cu regiunea superioară a nodulului.

Nodulul atrio-ventricular este format din celule asemănătoare celor din nodulul sinusal (celule P, celule tranzitionale, fibre miocardice), la care se adaugă și celule de tip Purkinje mult alungite, ramificate, cu rol de conducere. Vascularizația este asigurată de artera coronară dreaptă, iar inervația de fibre parasimpatice din vagul stâng.

S-a descris existența unor căi preferențiale de conducere a impulsurilor de la nodulul sino-atrial la cel atrio-ventricular. Deși nu au fost identificate histologic, aceste căi internodale, cu viteză de conducere mare, au fost bine caracterizate funcțional. S-au descris trei fascicule internodale (anterior, posterior și mijlociu), dintre care cel anterior (Bachmann), situat la marginea anterioară a septului interatrial, ar avea și rol în asigurarea sincronizării interatriale. Este posibil ca viteza mare de conducere în aceste zone să se datoreze orientării fibrelor miocardice, cu diametrul longitudinal paralel cu axa internodală și nu transversal pe aceasta.

În afara nodulului atrio-ventricular, la unele persoane poate apărea un fascicul atrio-ventricular suplimentar. Această anomalie realizează o cale de conducere atrio-ventriculară prin care impulsul de contracție se propagă spre ventricule mult mai rapid decât prin căile normale, unde propagarea este întârziată la nivelul nodulului atrio-ventri-

cular. În aceste condiții, depolarizarea și sistola ventriculară au loc practic simultan cu sistola atrială, umplerea ventriculară fiind afectată (sindrom de preexcitare Wolf-Parkinson-White — W.P.W.).

— *Fasciculul His* continuă extremitatea ventriculară a nodulului atrio-ventricular. Trunchiul comun (lungime 20 mm, lățime 1—2 mm) se îndreaptă spre marginea posterioară a părții membranoase a septului interventricular și de aici în jos și înainte, spre marginea anterioară, fiind inclus și izolat într-un canal. În partea anterioară a septului, înaintea zonei de inserție a cupei septale a valvei tricuspide, pe inelul fibros atrio-ventricular, fasciculul se bifurcă. Ramul stâng perforază membrana și se așează pe marginea superioară a septului muscular. Intrând în spațiul subendocardic al ventriculului stâng, îndărătul unirii cupei anterioare și cupei posterioare drepte a valvei aortice, se divide în două ramuri (anterior și posterior). Ramul drept coboară pe partea dreaptă a septului și ajunge în spațiul subendocardic drept, mai jos decât în cazul ramului stâng. Fasciculul este format predominant din celule Purkinje mari (până la 46  $\mu$ m lungime), cu puține miofibrile și multă sarcoplasmă, ce conține cantități mari de glicogen. Celulele dezvoltă conexiuni strânse cu fibrele subendocardice.

— *Rețeaua Purkinje*: ambele ramuri ale fasciculului His se continuă cu o rețea subendocardică de fibre Purkinje, ale cărei ramuri terminale pătrund în miocard.

Endocardul tapetează cavitățile atriale și ventriculare, asigurând nețezimea suprafețelor ce vin în contact cu sângele circulant. El este alcătuit din trei straturi: primul strat, intern, este format din celule endoteliale care se continuă cu endoteliul vascular; stratul mijlociu, reprezentat de fibre colagene, elastice și musculare, adăpostește țesutul nodal cardiac; stratul extern, format din țesut conjunctiv lax, este adiacent miocardului și se continuă cu endomisiul fibrelor musculare cardiace.

În general, endocardul atrial este mai gros decât cel ventricular. La nivelul orificiilor atrio-ventriculare și originii marilor artere de la baza inimii, foia endocardică se răsfrânge pe scheletul fibros al valvulelor cardiace.

Integritatea structurală a endocardului previne depunerea fibrinei și formarea de trombusuri la nivelul cavităților inimii, care, prin deplasare, pot obstrua diferite trunchiuri arteriale. Lipsa suprafețelor rugoase constituie condiția obligatorie a hemodinamicii cardio-vasculare normale.

*Sistemul valvular cardiac* este format dintr-un schelet fibro-conjunctiv inserat la nivelul orificiilor atrio-ventriculare și al marilor vase și acoperit de endoteliul endocardic. Marginea liberă a valvulelor (cuspid) este bogată în substanță fundamentală, cu rol important în asigurarea plasticității sistemului valvular. Valvulele cardiace îndeplinesc rolul unor veritabile palete de dirijare a sângelui într-un singur sens. Ele sunt de două feluri: atrio-ventriculare și semilunare (aortice și pulmonare). Ambele tipuri de valvule se închid și se deschid

pasiv sub influența diferențelor de presiune sistolo-diastolică, asigurate de pompa aspiro-respiratorie cardiacă.

— *Valvulele atrio-ventriculare stângi* sunt în număr de două, situate antero-lateral și postero-lateral, delimitând orificiul mitral (bicuspidian), cu suprafața medie de 3—4 cm<sup>2</sup>. Fiecare din cele două valvule are o față ventriculară, pe care se inseră cordajele tendinoase ale mușchilor papilari, și o față atrială, în raport cu atrul stâng. Închiderea lor în timpul sistolei ventriculare împiedică refluxarea sângelui în atriu. În timpul diastolei, cuspidul valvulelor plutesc în torentul sanguin atrio-ventricular fără a opune vreo rezistență deplasării sângelui din atrul stâng în ventriculul respectiv.

Cordajele limitează deplasarea exagerată a valvulelor spre atriu, asigurând etanșizarea închiderii valvulare.

— *Valvulele atrio-ventriculare drepte* sunt în număr de trei (anterioară, posterioară și internă) și delimitează orificiul tricuspidian. Prezentând aceleași fețe și cordaje ca și valvula mitrală, închiderea și deschiderea lor se realizează prin mecanisme pasive, similare cu ale acestora, deși gradientele de presiune sistolo-diastolică sunt mult mai mici la nivelul cordului drept. În general, atât stenozele, cât și insuficiențele valvulare atrio-ventriculare afectează performanțele motopompei cardiace, alterând profund hemodinamica mării și micii circulații.

— *Valvulele semilunare aortice și pulmonare* sunt identice, fiecare dintre ele fiind alcătuită din trei cuspid dispuse în „cuib de rândunică”. Îndărătul valvei semilunare aortice se găsește dilatația sinusului Valsalva, care evită astuparea ostiului coronarian de către cuspidul valvulare. Închiderea și deschiderea valvulelor semilunare se realizează prin mecanisme pasive asemănătoare celor de la nivelul valvulelor atrio-ventriculare. Ca și acestea, cuspidul semilunare flotează în curentul sanguin în cursul sistolei, fără a opune vreo rezistență eiecției sistolice, pentru ca în diastolă să se închidă, ca urmare a tendinței de refluxare a sângelui spre ventricule. Datorită diferențelor mari de presiune dintre acestea și arterele emergente (aortă și pulmonare), atât eiecția sângelui, cât și închiderea valvulelor semilunare sunt mai rapide, cu un grad de uzură mult mai mare.

În afara rolului hemodinamic de asigurare a scurgerii sângelui într-un singur sens în timpul revoluției cardiace, închiderea valvulelor atrio-ventriculare și semilunare participă la producerea zgomotelor cardiace, respectiv a zgomotului I — sistolic, în cazul primelor, și a zgomotului II — diastolic, în cazul valvulelor aortice.

Venele cave și pulmonare deși nu prezintă un sistem valvular, cantitatea de sânge refluată din auricule în timpul sistolei auriculare este neglijabilă.

#### 6.1.1. CORDUL — ORGAN ENDOCRIN

În afara fibrelor miocardice contractile și a sistemului excito-conductor, cercetările cu microscopul electronic au pus în evidență un al treilea tip de celule cardiace la nivelul auriculelor, cu conținut bogat

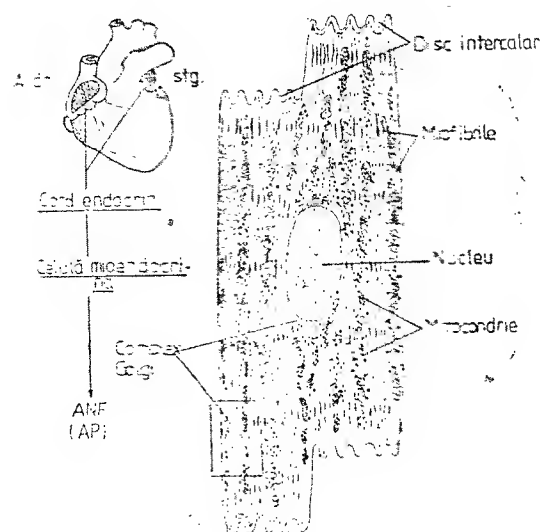


Fig. 118. Cardiomiocite atriale eliberatoare de factor natriuretic atrial (ANF).

în granule secretoare. Faptul, fiind semnalat de Jamieson și Palade (1964) și confirmat ulterior de numeroși cercetători, a determinat cercetări sistematice asupra naturii produșilor de secreție ai acestor granule. În timp ce unii autori au adus dovezi histofluorescente în favoarea conținutului bogat în catecolamine al granulelor respective, alții au demonstrat natura lor polipeptidică.

Studiind efectele biologice ale extractelor atriale, De Bold și colab. (1981) au constatat o puternică diureză la șobolan. Alți autori (Deth și colab., 1982) au arătat că proprietățile diuretice sunt dublate de o evidentă acțiune natriuretică și vasodilatatoare. Factorul biologic activ de natură peptidică producătoare de efecte diuretice, natriuretice și vasodilatatoare din extractele atriale a fost denumit peptid natriuretic atrial, atriopeptin, cardiodilatin sau cardionatrin. Comitetul internațional de nomenclatură a propus denumirea comună de factor natriuretic atrial (ANF). În prezent se admite că există mai mulți factori secretați de cardiomiocitele atriale ale mamiferelor inclusiv umane. Conținutul în ANF al ventriculelor este mult mai mic decât cel al auriculelor (fig. 118).

Eliberarea ANF din granulele secretoare atriale este stimulată de creșterea presiunii intraatriale.

Sensibilitatea deosebită a granulelor secretoare la distensie a fost dovedită experimental cu ajutorul unui balonaș introdus în auriculul drept. Creșterea doar cu 1 mmHg a presiunii intraatriale realizează o suplimentare a eliberării cu 30—40%. Prin acest mecanism, toate situațiile normale sau patologice care determină creșterea volumului extracelular, întoarcerii venoase și a presiunii intraatriale se însoțesc de in-

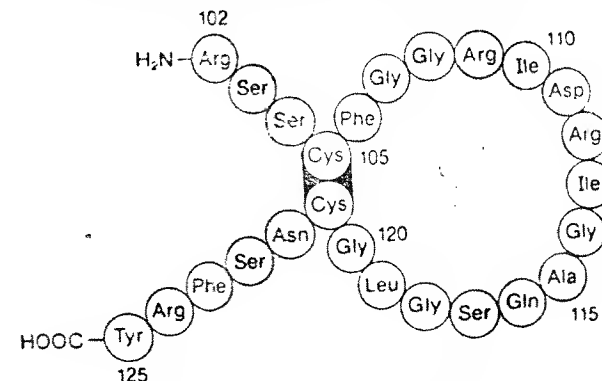


Fig. 119. Structura chimică a ANF.

tensificarea progresivă (de până la 20 de ori) a eliberării de ANF din granulele secretoare miocardice.

La rândul lor, studiile privind extracția și purificarea ANF au stabilit că acesta se găsește la nivel granular sub formă de prohormon, format din 126 de aminoacizi. În timpul sau imediat după eliberare, prohormonul este clivat în ANF activ, constituit din 28 de aminoacizi (fig. 119). Eliberarea sa este activată și de către sistemul nervos simpatic, prin mecanism alfa-adrenergic.

Recent s-a evidențiat imunohistochimic prezența unui ANF specific sistemului nervos central, mai ales la nivel hipotalamic.

Structura chimică și efectele fiziologice ale celor doi factori natriuretici permit presupunerea existenței unui veritabil ax cord—creier, asemănător celui descris anterior în cazul tubului digestiv sau al rinichiului, cu rol important în autoreglarea neuro-endocrină a funcțiilor respective.

Implicațiile fiziologice ale ANF vor fi menționate la reglarea circulației și echilibrului volemic.

Alte peptide vasoactive (VIP, substanța P, neurotensină, SRA) au fost identificate în inima mamiferelor cu rol fiziologic încă neprecizat.

## 6.2. PROPRIETĂȚILE MUȘCHIULUI CARDIAC

### 6.2.1. EXCITABILITATEA (FUNCȚIA BATMOTROPA)

Excitabilitatea este capacitatea mușchiului cardiac în repaus de a răspunde la o excitație printr-o depolarizare (potențial de acțiune), urmată de contracție.

a) *Potențialul de repaus al fibrei miocardice.* Determinările efectuate au stabilit faptul că valorile potențialului de repaus transmembranar variază în celula miocardică în jurul cifrei de  $-90$  mV.



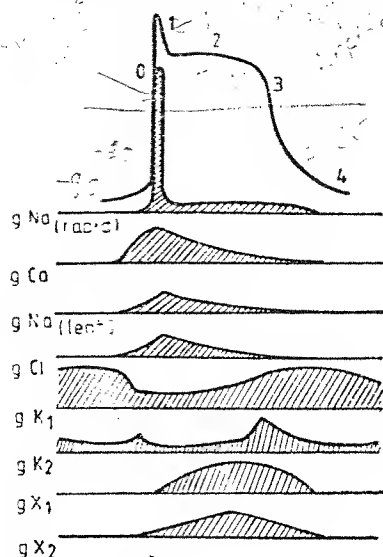


Fig. 120. Potențialul de acțiune în celula miocardică, contractilă și fluxurile ionice determinante.

potențialele de acțiune înregistrate în alte structuri excitabile (fibra nervoasă, fibra musculară scheletică).

În cazul fibrelor miocardice ventriculare, durata potențialului de acțiune este cel puțin dublă (cca 300 ms) iar repolarizarea se produce după apariția unui platou, cu durata de cca 200–250 ms, în timpul căruia fibra se menține depolarizată (fig. 120).

În sarcolema miocardică s-au descris următoarele tipuri de canale ionice, implicate în evoluția caracteristică a potențialului de acțiune:

— *canale de  $\text{Na}^+$  voltaj-dependente rapide*: aceste canale sunt închise în condiții de repaus printr-o barieră electrostatică —  $m$  (câmp electric pozitiv, stabilit între componentele matricei fosfolipidice). În momentul atingerii pragului de depolarizare (depolarizare până la valori de  $-65$  mV), componentele fosfolipidice se reorientează și bariera  $m$  dispare, permițând influxul rapid de  $\text{Na}^+$ . Canalul rămâne deschis timp de 1 ms (constantă de inactivare), până când se produce închiderea unei a doua bariere electrostatice —  $h$ . La revenirea în repaus, bariera  $m$  reapare și bariera  $h$  se reface. Aceste canale sunt blocate de TTX, pot fi menținute deschise cu veratridină și aconitină și par să fie similare cu cele descrise în neuroni;

— *canale de  $\text{K}^+$  voltaj-dependente lente ( $\text{X}_1$ )*: deschiderea lor este declanșată tot de atingerea valorii critice de prag a potențialului mem-

Sarcolema miocardică se caracterizează printr-o permeabilitate de repaus selectivă, fiind practic impermeabilă pentru  $\text{Na}^+$  și de cca 100 de ori mai permeabilă pentru  $\text{K}^+$ .

b) *Potențialul de acțiune al fibrei miocardului ventricular*. Sub acțiunea stimulilor intrinseci (potențialul de acțiune propagat din sistemul excito-conductor automat) sau extrinseci (mecanici, fizici, chimici), membrana fibrei miocardice iese din starea de repaus. Deschiderea canalelor ionice voltaj-dependente din structura membranei determină fluxuri ionice tranzitorii, a căror succesiune dinamică duce la apariția și evoluția potențialului de acțiune.

Caracteristicile sarcolemei miocardice, tipurile de canale ionice, densitatea și proprietățile lor dinamice (prag, constantă de inactivare, capacitate de transport) determină diferențe semnificative între evoluția potențialului de acțiune înregistrat în fibra musculară cardiacă și

brantar, dar este foarte lentă, atingând un maximum abia la sfârșitul platoului. În afara acestor canale de tip  $\text{X}_1$ , există și o populație de canale de tip  $\text{K}_1$ . Acestea asigură efluxul bazal de  $\text{K}^+$ , principala determinantă a potențialului de repaus.

În cursul depolarizării, efluxul de  $\text{K}^+$  prin aceste canale este redus prin așa-zisa „rectificare anormală” (o barieră de permeabilitate care se opune efluxului de  $\text{K}^+$ , dar nu limitează influxul). Datorită acestei reduceri a efluxului prin canalele de tip  $\text{K}_1$ , efectele activării efluxului de tip  $\text{X}_1$  sunt atenuate și repolarizarea este întârziată. Acest fenomen este exact contrariul a ceea ce se produce în fibra nervoasă, unde depolarizarea este imediat urmată de o creștere masivă a efluxului de  $\text{K}^+$ , determinând o repolarizare rapidă;

— *canale lente de  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  voltaj-dependente*: activate electric (potențial-dependent) la cca 2 ms după activarea canalelor rapide de  $\text{Na}^+$ , aceste canale permit influxul simultan de  $\text{Ca}^{2+}$  și  $\text{Na}^+$ . Ele se inactivează extrem de lent și, deși au o capacitate mai redusă de transport al cationilor, influxul de sarcini pozitive determinat de activitatea lor prelungește depolarizarea, explicând apariția platoului caracteristic fibrei musculare ventriculare. Aceste canale sunt blocate specific de  $\text{Mn}^{2+}$ ;

— *canale rapide de  $\text{Cl}^-$  voltaj-dependente*: imediat înaintea inactivării canalelor rapide de  $\text{Na}^+$ , se produce în membrană deschiderea unor canale de  $\text{Cl}^-$  voltaj-dependente, cu constantă de inactivare foarte scurtă (cca 1–2 ms). Aceste canale, a căror deschidere este declanșată atunci când potențialul de membrană atinge valori în jur de 0, permit un influx de  $\text{Cl}^-$ , ce contribuie la repolarizarea inițială rapidă a membranei. Cum deschiderea acestor canale nu este posibilă decât la intervale de cca 1 s, contribuția lor este redusă în cazul potențialelor de acțiune cu o frecvență de peste 70/minut.

Analizând dinamica potențialului de acțiune în fibra miocardică ventriculară, se disting următoarele faze succesive.

**Faza 0.** Depolarizarea rapidă (*spike-potențial*) se datorează influxului rapid și masiv de  $\text{Na}^+$  prin canalele voltaj-dependente activate în momentul în care, sub acțiunea stimulului, membrana se depolarizează la valoarea de prag ( $-55$  mV,  $-60$  mV). Atingerea valorii de prag se realizează, în condiții fiziologice, prin conducerea electrotonică a potențialului de acțiune din fibrele învecinate și sistemul excito-conductor automat. Membrana se depolarizează rapid, potențialul trece în zona valorilor pozitive overshoot ( $+15$  mV,  $+30$  mV), stabilindu-se pentru 6–15 ms în zona potențialului de echilibru al  $\text{Na}^+$ .

**Faza 1.** Imediat după overshoot urmează repolarizarea rapidă, în care potențialul de membrană revine rapid spre valoarea de 0. Această repolarizare se datorează: influxului rapid de  $\text{Cl}^-$  prin deschiderea canalelor voltaj-dependente respective; inactivării canalelor de  $\text{Na}^+$  rapide care își încheie acțiunea, întrerupând influxul rapid de  $\text{Na}^+$  și, în fine, unui eflux ușor mărit de  $\text{K}^+$  prin canalele  $\text{X}_1$  deschise, tot voltaj-dependente.



**Faza 2.** În această fază, depolarizarea se prelungește la un nivel aproape constant, generând platoul caracteristic, cu o durată de cca 100 ms. Depolarizarea se menține mai ales datorită activării canalelor lente de  $\text{Ca}^{2+}$  și  $\text{Na}^{+}$ . Influxul de  $\text{Ca}^{2+}$  din această etapă are o importanță deosebită în cuplarea excitației cu contracția.

**Faza 3.** Repolarizarea moderat rapidă (cca 100—150 ms), care urmează platoului, readuce potențialul membranelor la valorile de repaus. Ea se datorează inactivării influxului lent de  $\text{Na}^{+}$ — $\text{Ca}^{2+}$ , concomitent cu atingerea valorilor maxime ale efluxului de  $\text{K}^{+}$  prin canalele de tip  $\text{X}_1$  și canalele  $\text{K}_1$ , a căror permeabilitate revine la normal.

**Faza 4.** În această fază, fibra miocardică își menține valorile potențialului de repaus la care a ajuns în urma repolarizării finale. În această etapă un rol esențial este jucat de transportul activ de  $\text{Na}^{+}$ — $\text{K}^{+}$  prin  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{K}^{+}$ -ATPaza, transportul activ de  $\text{Ca}^{2+}$  prin  $\text{Mg}^{2+}$ -ATPaza și de efluxul de  $\text{K}^{+}$  prin canalele  $\text{K}_1$  complet restabilite (fig. 121).

c) **Potențialul de acțiune al fibrei miocardului atrial.** Potențialele transmembranare înregistrate cu microelectrozi în fibrele atriale *in situ*, sau izolate, diferă de cele înregistrate în fibrele miocardului ventricular (care au fost descrise mai sus). În fibrele atriale nu apare faza de platou, *spike*-potențialul fiind urmat imediat de o repolarizare lentă (fig. 122). Durata potențialului de acțiune este redusă la valori sub 200 ms. Aceste diferențe se datorează probabil faptului că, în sarcolema fibrei musculare atriale, densitatea canalelor lente de  $\text{Na}^{+}$ — $\text{Ca}^{2+}$  este relativ mai redusă.

d) **Modificările excitabilității în cursul potențialului de acțiune (legea inexcitabilității periodice).** În cursul desfășurării potențialului de acțiune, fibrele miocardice sunt refractare la acțiunea oricărui alt stimul. Excitabilitatea revine la valoarea potențialului de repaus la sfârșitul repolarizării, trecând printr-o fază supranormală.

Se descriu mai multe faze în evoluția excitabilității fibrelor miocardice (fig. 123):

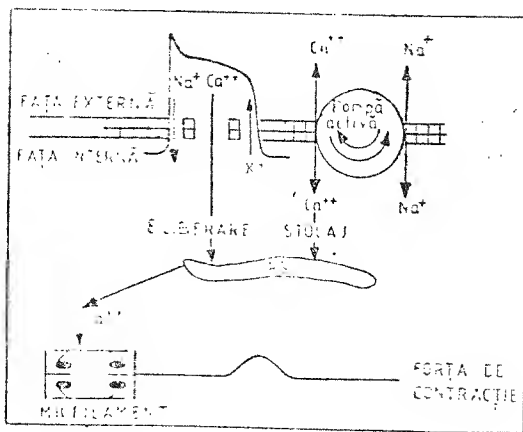
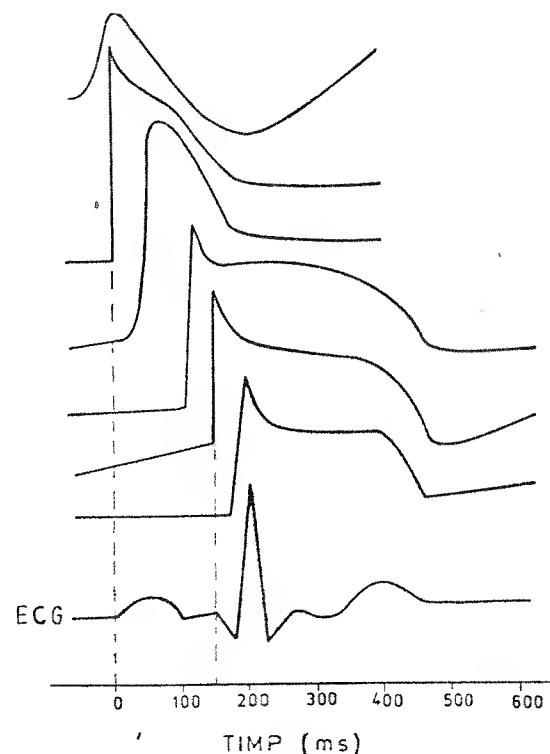


Fig. 121. Manifestări electrochimice cardiace. RS, rețicul sarcoplasmatic.

Fig. 122. Reprezentare cronologică a diferitelor potențiale de acțiune cardiace. Corespondența cu ECG. De sus în jos, înregistrări intracelulare din: nodulul S—A, fibrele miocardului atrial, nodulul A—V, fasciculul His, fibrele Purkinje, fibrele miocardului ventricular.



— **perioada refractară absolută** durează de la momentul declanșării potențialului de acțiune și până când repolarizarea atinge valori cu puțin peste prag ( $-50$  mV,  $-60$  mV). În această perioadă, celula nu poate fi excitată;

— **perioada răspunsului local gradat** urmează imediat perioadei refractare absolute, împreună cu aceasta formând perioada refractară efectivă. Excitanții aplicați în această perioadă pot determina răspunsuri locale gradate, dar nu declanșează potențialele de acțiune propagate, indiferent de intensitatea lor;

— **perioada refractară relativă** în care, deși pragul de excitare este crescut, încep să se producă potențialele de acțiune cu ascensiune lentă și amplitudine submaximală. Împreună cu primele două faze, perioada refractară relativă constituie perioada refractară totală;

— **perioada supranormală** începe imediat după ce repolarizarea a depășit valoarea pragului de repaus. În această perioadă, fibra răspunde la stimuli cu intensitate redusă (sub prag) prin potențiale de acțiune cu ascensiune și amplitudine submaximale;

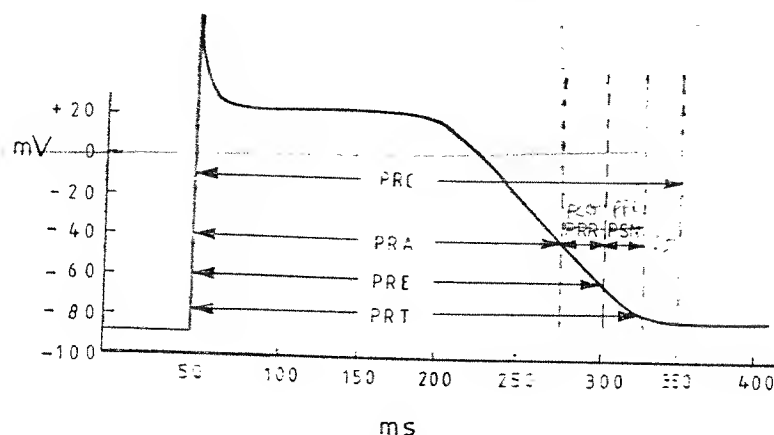


Fig. 123. Modificările excitabilității fibrei miocardice în cursul potențialului de acțiune. Sunt marcate: perioada refractară absolută (PRA), relativă (PRR), efectivă (PRE), totală (PRT), perioada de revenire completă (PRC), perioada supranormală (PSN).

— *perioada de revenire completă* include fazele enumerate, până în momentul în care potențialul de repaus este stabil, iar potențialele de acțiune evoluează normal;

— *perioada de revenire parțială* este un termen utilizat uneori pentru a desemna, în cazul inimii în întregime, intervalul în cursul căruia unele fibre sunt complet excitabile, în timp ce altele rămân încă refractare.

Existența perioadei refractare (descrișă și sub denumirea de „legea inexcitabilității periodice a inimii”) are o importanță deosebită pentru activitatea sincizii funcțional miocardice. Ea explică imposibilitatea tetanizării mușchiului cardiac și favorizează activitatea ritmică a inimii.

e) *Extrasistola*. Datorită inexcitabilității periodice mușchiul cardiac nu răspunde la numeroși stimuli de origine extranodală cardiaci sau extracardiaci de natură reflexă. Dacă acești stimuli survin însă în cursul perioadei de excitabilitate normală (diastolică), înaintea stimulului normal de origine nodală, ei pot determina o depolarizare precoce a mușchiului cardiac și o sistolă în afara ritmului normal. Această extrasistolă, prin propria sa perioadă refractară, împiedică răspunsul cardiac la stimulul normal imediat următor. Urmează, datorită acestui fapt, un așezis repaus „compensator”, după care se produce sistola cardiacă ca răspuns la al doilea stimul normal. Rareori, când extrasistola se plasează exact la jumătatea distanței dintre două depolarizări, repausul compensator nu mai apare (extrasistolă „adevărată”). Extrasistola poate apărea și în inima normală (reflexe abdominale, stimulare cerebrală, exces de alcool, cafea, fumat, anxietate, oboseală excesivă, diferite droguri).

f) „*Legea tot sau nimic*”. Dacă excitanții subliminari determină doar răspunsuri gradate locale, care nu se propagă și nu pot iniția o sistolă, excitanții liminari și supraliminari determină un răspuns maximal (potențialul de acțiune propagat și sistola), ale cărui amplitudine și durată nu depind de intensitatea excitantului.

g) *Fenomenul „în scară” (Bowditch)*. Urmărindu-se amplitudinea sistolei cardiace în funcție de frecvența de stimulare, s-a observat că, pentru aceeași intensitate de stimulare, amplitudinea sistolei crește gradat, odată cu mărirea frecvenței excitantului, până la un plafon maxim care nu poate fi depășit. Fenomenul s-ar explica prin scăderea treptată a  $K^+$  intracelular sau/și acumularea  $Ca^{2+}$ , care ar permite formarea unui număr crescut de punți acto-miozinice.

## 6.2.2. AUTOMATISMUL

Inima își continuă activitatea ritmică contractilă chiar dacă este izolată de orice influențe nervoase și umorale, prin scoaterea sa din organism. Capacitatea celulelor cardiace de a genera spontan impulsuri se numește *automatism*. În condiții normale, această proprietate apare la celulele specializate aparținând sistemului nodal, în care se inițiază ritmul cardiac. Descărcând automat impulsuri ce se propagă în miocard determinând contracția, aceste celule constituie adevărați „*pace-maker*” cardiaci, ce se comportă ca un veritabil sistem de aprindere. În condiții fiziologice, *pace-maker*-ul cardiac dominant este reprezentat de celulele nodulului sino-atrial și alte celule atriale (căi internodale, zona prejunctională a nodulului atrio-ventricular). Având frecvența de descărcare maximă, ele impun ritmul propriu restului inimii (ritm sinusal). Restul celulelor sistemului nodal (nodul atrio-ventricular, fasciculul His, rețeaua Purkinje) reprezintă *pace-maker*-i latenți, intrând în acțiune doar în absența influențelor sinusale. În anumite condiții anormale, și alte celule miocardice, care nu sunt *pace-maker*-i, pot manifesta automatism. Întârzierea repolarizării la un grup de celule poate determina, cu alte celule deja repolarizate, un flux de curent excitator suficient pentru reexcitarea celulelor adiacente. Unele droguri (de exemplu, aconitina) determină postpotențiale oscilante. Aceste depolarizări pot iniția noi potențiale de acțiune.

*Originea automatismului cardiac* a constituit obiectul unei îndelungate controverse. Teoria neurogenă\*, care atribuia automatismul influențelor nervoase extrinseci (neuroni și fibre vegetative), este astăzi definitiv înlăturată de teoria miogenă, care consideră automatismul ca fiind o proprietate intrinsecă a celulelor musculare automate din structura sistemului nodal. Faptul că automatismul apare în absența elementelor nervoase, la embrionul de pasăre și la celulele miocardice în medii de cultură, a stabilit definitiv justetea teoriei miogene.

\* Unul dintre principalii susținători ai teoriei neurogene a fost fiziologul român Ion Athanasie.

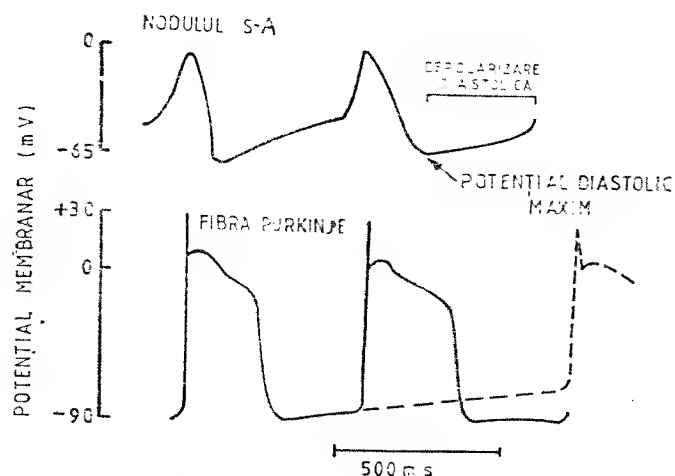


Fig. 124. Potențiale de acțiune în nodulul S-A și fibra Purkinje.

**Mecanismul general al automatismului cardiac.** Faptul că celulele sistemului nodal descarcă automat impulsuri de contracție se explică prin incapacitatea acestor celule de a menține un potențial membranar de repaus constant. În cursul diastolei, celulele se depolarizează lent și continuu. Când, datorită acestei depolarizări diastolice, se atinge pragul de excitație, începe deschiderea canalelor ionice voltaj-dependente și se produce potențialul de acțiune, ce se propagă, determinând sistola.

**Caracteristicile și mecanismele ionice ale depolarizării diastolice și potențialului de acțiune automat.** Depolarizarea diastolică și potențialul de acțiune consecutiv au caracteristici ce diferă în funcție de segmentul sistemului nodal în care sunt generate. Aceste diferențe se datorează fluxurilor ionice specifice celulelor implicate (fig. 124).

a) **La nivelul nodulului sino-atrial** potențialul de repaus (sau, mai exact, potențialul diastolic maxim) are în general valori reduse, de numai  $-60$  mV,  $-70$  mV. Atingerea acestei valori în cursul repolarizării este urmată, în faza 4-a a potențialului, de o depolarizare diastolică lentă. Atingerea pragului ( $-55$  mV,  $-60$  mV) determină declanșarea unui potențial de acțiune cu o fază 0 lentă, lipsită de overshoot, cu o amplitudine de numai  $-55$  mV,  $-65$  mV. Repolarizarea rapidă și platoul (fazele 1 și 2) nu sunt distincte, depolarizarea inițială fiind urmată de o repolarizare lentă. Durata totală a potențialului de acțiune este redusă la numai 200 ms. Potențialul nu este influențat de TTX, dar este blocat de  $Mn^{2+}$ .

Celulele P, în care este generat acest potențial, se caracterizează printr-o permeabilitate crescută la  $Na^+$ . Influxul bazal suplimentar al acestui ion determină depolarizarea treptată a membranei, în cursul

diastolei. O a doua caracteristică a acestor celule este existența unei populații de canale ionice de  $K^+$  voltaj-dependente (canalele  $K_2$  sau  $K_s$ ). Aceste canale sunt activate la sfârșitul repolarizării lente (faza 3) aproape simultan cu canalele de tip  $K_1$ , asigurând efluxul de  $K^+$  necesar atingerii depolarizării diastolice maxime. Imediat după ce s-a atins acest moment, canalele  $K_2$  încep să se inactiveze, efluxul de  $K^+$  se reduce treptat și, pe măsura acumulării ionilor de  $Na^+$  pătrunși, are loc depolarizarea diastolică (cu o pantă de  $0,1$  V/s).

Atingerea pragului în celulele P nu determină o depolarizare rapidă (faza 0). Numărul redus, sau chiar absența canalelor de  $Na^+$  rapide în membrana celulelor din nodulul sino-atrial, face ca depolarizarea (faza 0) să se producă mai ales prin activarea canalelor lente de  $Na^+ - Ca^{2+}$ , ceea ce determină atenuarea semnificativă a pantei ascendente și absența overshoot-ului.

b) **La nivelul nodulului atrio-ventricular**, potențialul de acțiune automat este de tip intermediar, între cel observat în nodulul sino-atrial și cel înregistrat în cursul descărcării fibrelor Purkinje. Potențialul de repaus (diastolic maxim) are valori reduse ( $-60$  mV), durata depolarizării diastolice (faza 4) este prelungită, determinând o frecvență de descărcare redusă, faza de depolarizare (faza 0) este lentă, amplitudinea potențialului este redusă, repolarizarea rapidă (faza 1) nu se observă, iar platoul, deși se schitează, are o durată redusă și se poate termina cu o hiperpolarizare. Potențialul are o durată de cca 200–250 ms. Fluxurile ionice ce determină acest potențial sunt probabil similare cu cele descrise în celulele P, diferențele fiind mai ales de ordin cantitativ.

c) **La nivelul celulelor Purkinje**, potențialul de acțiune automat este net diferit. Potențialul diastolic maxim atinge valori de  $-90$  mV, iar depolarizarea diastolică este extrem de lentă ( $0,02$  V/s). Prezența canalelor de  $Na^+$  rapide face ca depolarizarea inițială (faza 0) să fie foarte rapidă, iar amplitudinea potențialului să atingă valori de  $-120$  mV, ca în fibra musculară atrială. Existența canalelor de  $Cl^-$  voltaj-dependente determină apariția unei repolarizări rapide evidente (faza 1), platoul (faza 2) începând la valori de potențial mai reduse decât în cazul fibrelor ventriculare. Durata potențialului este egală cu cea din miocardul ventricular.

### 6.2.3. RITMICITATEA (FUNCȚIA CRONOTROPA)

Frecvența contracției cardiace depinde de frecvența cu care se produce descărcarea potențialului de acțiune propagat din sistemul nodal. Această frecvență va depinde de panta depolarizării diastolice, adică de viteza cu care celula nodală ajunge de la sfârșitul repolarizării (faza 3) la valoarea de prag a excitației. Cu cât durata acestui interval este mai redusă, cu atât frecvența descărcării automate a potențialului de acțiune este mai mare. Din acest motiv, la nivelul sistemului nodal cardiac, frecvența maximă de descărcare o prezintă nodulul sino-atrial (70–80/min), în timp ce nodulul atrio-ventricular și celulele Purkinje din

fasciculul His și rețeaua Purkinje vor descărca cu frecvențe joase, de 40—60/min și, respectiv, 20—40/min, în funcție de duratele tot mai mari ale depolarizărilor diastolice corespunzătoare. În condiții normale, ritmul cardiac este impus de structura cu cea mai mare frecvență de descărcare, adică de nodulul sino-atrial (ritm sinusal). Restul formațiunilor nu pot impune ritmul propriu țesutului miocardic, întrucât, primind potențialul de acțiune propagat din nodulul sino-atrial, se vor depolariza, declanșând potențiale de acțiune înainte de a ajunge la sfârșitul depolarizării diastolice. În aceste condiții fiziologice, nodulul atrio-ventricular are rolul de a întârzia propagarea impulsului de la atri la ventricule; fasciculul His și rețeaua Purkinje joacă mai ales rol de conducere, în timp ce nodulul sino-atrial este *pace-maker*-ul fiziologic dominant cardiac. Doar în condiții experimentale sau patologice, când nodulul sino-atrial este distrus sau inactivat, nodulul atrio-ventricular preia comanda frecvenței cardiace (ritm nodal). Când și acesta este scos din funcție, apare ritmul idio-ventricular, generat de fasciculul His și chiar de rețeaua Purkinje. Modelul experimental al ligaturilor lui Stannius pe inima de poikiloterm constituie o bună ilustrare a modului în care caracteristicile funcționale ale etajelor unui sistem nodal pot fi studiate, prin întreruperea succesivă a conexiunilor funcționale intracardiac.

Frecvența de descărcare a *pace-maker*-ului dominant (frecvența cardiacă) poate fi alterată dacă se schimbă durata depolarizării diastolice prin modificarea pragului de excitare, a pantei de depolarizare și a valorii potențialului diastolic maxim.

Simularea parasimpatică și acetilcolina reduc frecvența cardiacă, prelungind durata depolarizării diastolice și măbind valoarea potențialului diastolic maxim (hiperpolarizarea). Această acțiune se explică prin faptul că receptorii colinergici M (muscarinici) stimulați măresc conductanța membranei pentru  $K^+$ . Simultan se produce și o scădere a excitabilității (creșterea pragului de excitație). Efectele sunt localizate în nodulul sino-atrial și atri.

Simularea simpaticului crește frecvența cardiacă prin scăderea duratei depolarizării diastolice. Acest efect se explică prin faptul că activarea receptorilor adrenergici de tip beta grăbește inactivarea canalelor de  $K^+$  de tip  $K_v$  și accelerează transportul activ de  $Na^+ - K^+$ , determinând influxul de  $K^+$ .

#### 6.2.4. CONDUCTIBILITATEA (FUNCȚIA DROMOTROPĂ)

Propagarea depolarizării prin structurile cardiace favorizează realizarea contracției miocardice și a funcției de propulsie a sângelui în circuitul vascular. În acest scop, este necesar ca atriile și ventriculele să se contracte într-o secvență bine definită, fapt ce presupune depolarizarea fiecărui compartiment la momentul potrivit (fig. 125).

Potențialul de acțiune cu originea în nodulul sino-atrial se propagă în toate direcțiile prin mușchiul atrial, cu o viteză de 1—1,2 m/s. La nivelul nodulului atrio-ventricular, conducerea este lentă și decrementală, atin-

gând, în funcție de zonă, viteze de 0,02—0,1 m/s, pentru un timp de conducere de 80—120 ms. Datorită scăderii fluxurilor rapide de  $Na^+$ , potențialul de acțiune la acest nivel își reduce amplitudinea, panta și viteza propagării încetinindu-se până aproape de blocare. Aceste caracteristici justifică de altfel denumirea de marea sinapsă transversală a inimii.

Întârzierea propagării la acest nivel asigură terminarea sistolei atriale, înaintea începerii sistolei ventriculare. În acest mod se asigură umplerea ventriculară completă. În fasciculul His și ramurile sale, fibrele Purkinje asigură viteze mari de conducere (1,2—2 m/s). Potențialul de acțiune invadează aproximativ sincron zona subendocardică ventriculară, unde viteza atinge valori de cca 1 m/s. Propagarea continuă apoi spre epicard, cu o viteză de 0,35—0,40 m/s.

Invazia ventriculelor de către unda de depolarizare are loc într-o secvență bine definită, fiind direcționată în general de la vârf spre bază (favorizând golirea) și cuprinzând epicardul ventriculului drept înaintea celui stâng. Depolarizarea inițială începe pe fața stângă a septului interventricular, spre apex, frontul undei (limita dintre fibrele depolarizate electronegative și cele polarizate electropozitive) fiind dirijat de la stânga spre dreapta și dinapoi înainte. În câteva ms, depolarizarea invadează complet septul și cuprinde fața endocardică a ventriculului drept, lângă apex. În următoarele 5—10 ms, depolarizarea cuprinde rețeaua Purkinje și apar zone subendocardice de mușchi depolarizat, care înconjoară ambele cavități ventriculare, cu excepția zonelor posterioare și superioare. La 10—15 ms, depolarizarea cuprinde și fața epicardică anterioară a ventriculului drept. În același timp, în ventriculul stâng, unda progresează în grosimea peretelui. La cca 20 ms, se produce depolarizarea completă a ventriculului drept și a vârfului inimii, după care urmează depolarizarea completă a peretelui ventricular stâng și, în fine, depolarizarea bazei ventriculare.

#### 6.2.5. CONTRACTILITATEA (FUNCȚIA INOTROPĂ)

Funcție majoră a fibrei miocardice, contractilitatea se realizează cu participarea a trei sisteme intracelulare: sistemul de cuplare a excita-

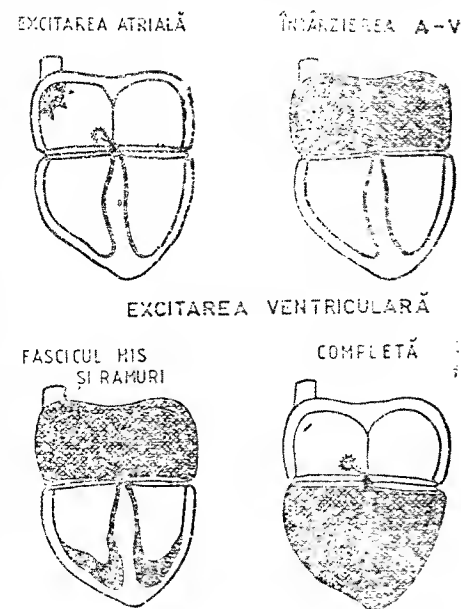


Fig. 125. Conducerea unei de excitație în miocard.

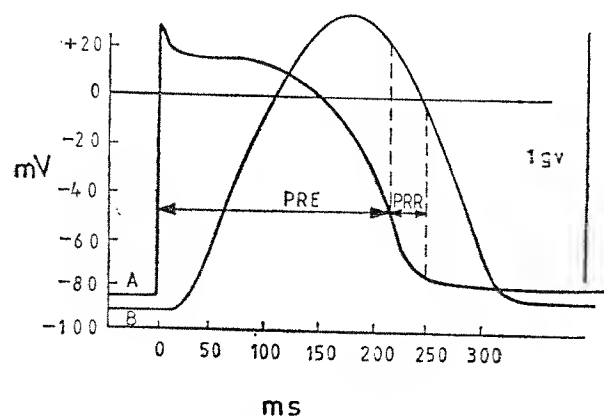


Fig. 126. Reprezentare schematică a relației dintre potențialul de acțiune transmembranar (A) și contracția izometrică (B) într-un fragment de mușchi papilar izolat din cordul de pisică. Vârful de tensiune al contracției izometrice este depășit înaintea perioadei refractare efective (PRE), a membranei fibrei musculare (PRR, perioadă refractară relativă).

ției cu contracția (reticulul sarcoplasmatic și tuburile în „T”), sistemul contractil (miofilamentele) și sistemul energogen (mitocondrial). Având o structură sarcomerică asemănătoare cu cea a mușchilor striati roșii și o organizare sincițială ca în unii mușchi netezi, fibrele miocardice își dezvoltă activitatea contractilă prin mecanisme asemănătoare, dar cu particularități funcționale specifice (fig. 126).

**Cuplarea excitație-contracție (E—C).** Ca și în restul sistemului muscular, ionul de calciu reprezintă veriga de legătură între depolarizarea membranară și contracție. Creșterea concentrației  $\text{Ca}^{2+}$  liber intracelular peste  $10^{-7}$  M (concentrația de repaus), până în jur de  $10^{-5}$  M, activează mecanismul contractil glisant. Ca și în mușchiul scheletic, depolarizarea sarcolemiei, propagată prin membrana tuburilor în „T” până la nivelul zonei de continuitate cu cisternele reticulului endoplasmatic, determină desărcarea în citoplasmă a ionilor de  $\text{Ca}^{2+}$  stocați la acest nivel. În mușchiul cardiac, acest mecanism asigură doar cca 70% din calciul necesar contracției. Spre deosebire de mușchiul scheletic, o parte importantă a calciului necesar cuplării (30%) pătrunde în citoplasmă în perioada platoului potențialului de acțiune, prin canalele specifice (fig. 127). Se presupune că cel puțin o fracțiune a acestui influx sarcolemal, saturând zonele de fixare din tuburile longitudinale ale reticulului sarcoplasmatic, ar determina eliberarea calciului din aceste zone de legare, contribuind și în acest mod la atingerea concentrației de declanșare a contracției.

Relaxarea mușchiului cardiac se realizează printr-un mecanism invers prin scăderea concentrației  $\text{Ca}^{2+}$  liber sub  $10^{-7}$  M. În momentul în-

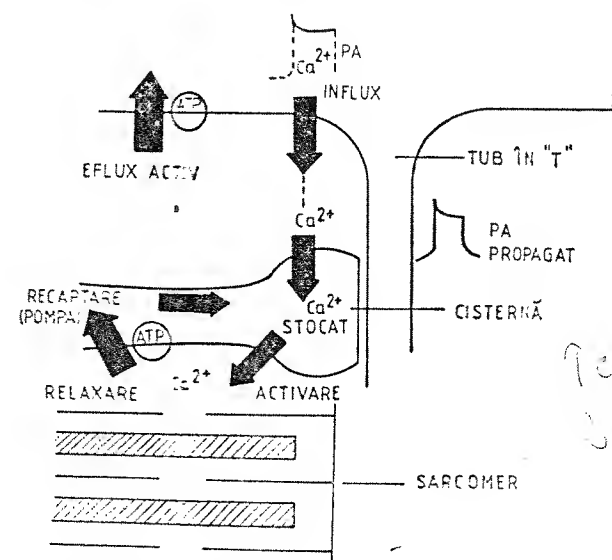
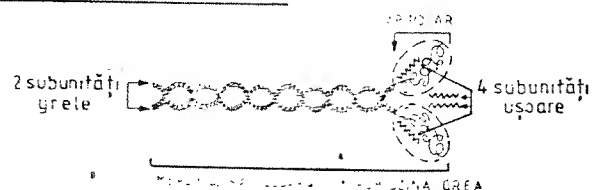


Fig. 127. Ciclul celular al calciului în cursul contracției. Cuplarea excitației cu contracția. PA, potențial de acțiune.

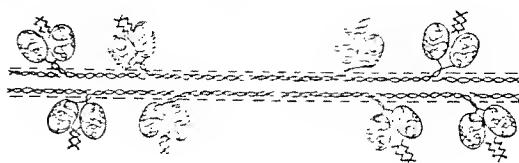
cetării potențialului de acțiune și a influxului de  $\text{Ca}^{2+}$ , ionul este recaptat în cisterne, sub acțiunea unui sistem de transport activ (pompă de calciu — ATPază  $\text{Ca}^{2+}$ -dependentă). O altă parte este captată în tubii longitudinali, iar restul este pompat activ prin sarcolemă, spre exterior. Există și transferuri de calciu între zonele de fixare (tubii longitudinali) și zonele de stocare (cisterne).

**Sistemul contractil al fibrei miocardice** nu diferă de cel descris în cazul mușchiului striat scheletic. Și în miocard, sarcomerele conțin miofilamente groase de miozină și subțiri de actină. Dimerii de miozină, formați din aceleași subunități, prezintă aceeași configurație, în „crosă de golf”, cu un cap polar și o articulație moleculară „în balama”. Acești dimeri se polimerizează în „fascie romană”, dând aspectul caracteristic al miofilamentului gros, cu capete polare proeminând în spirală la suprafața miofilamentului, în vederea formării punților transversale. Subunitățile de actină G (globulară) se asociază și ele într-o dublă spirală, formând actina F (fibrilară), care reprezintă filamentul subțire. Actina se asociază, ca și în mușchiul striat, cu două proteine reglatoare: tropomiozina și troponina (fig. 128 A, B, C, D). Tropomiozina este formată din două lanțuri polipeptidice, răsucite helicoidal, și se așează la nivelul fiecărei semiturne de spirală a actinei F, în șanțul dintre cele două filamente. La limita dintre două semiturne ale helixului de actină F, la extremitățile libere ale filamentelor de tropomiozină, se așează troponina sau,

## A. MOLECULA DE MIOZINĂ



## B. MIOFILAMENTUL GROS



## C. FILAMENTUL DE ACTINĂ - RELATIE CU TROPOMIOZINA



## D. PLASAREA COMPLEXULUI TROPONIC PE FILAMENTUL DE G-ACTINA

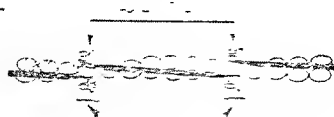


Fig. 128. Reprezentarea schematică a structurii moleculare a miofilamentelor groase (A, B) și subțiri (C, D).

mai exact, complexul troponic, format din cele trei subunități descrise în cazul mușchiului striat scheletic. Troponina T leagă complexul de tropomiozină. Troponina I se fixează pe actină, blocând locusul de fixare al miozinei și inhibând astfel formarea complexului acto-miozinic. Troponina

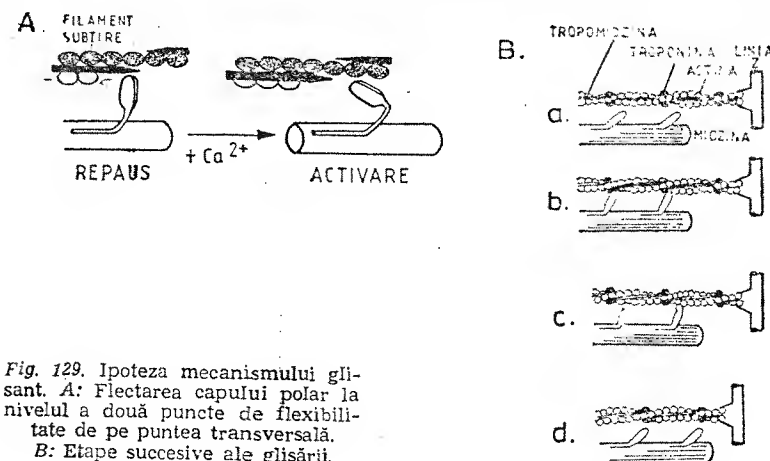


Fig. 129. Ipoteza mecanismului glis-sant. A: Flectarea capului polar la nivelul a două puncte de flexibilitate de pe puntea transversală. B: Etape succesive ale glisării.

C, având afinitate pentru  $\text{Ca}^{2+}$ , modulează configurația spațială a întregului complex și, în primul rând, afinitatea troponinei I pentru actină.

Etapele succesive ale mecanismului molecular al contracției în fibra miocardică sunt aceleași ca în cazul mușchiului striat scheletic. Creșterea bruscă a concentrației  $\text{Ca}^{2+}$  liber din citoplasmă determină formarea punților transversale acto-miozinice.  $\text{Ca}^{2+}$  se fixează pe troponina C și, scăzând afinitatea troponinei I pentru actină, permite fixarea capului polar al miozinei pe locusul de pe actina F (fig. 129 A, B). Prin activarea ATPazei miozinice se modifică încărcarea capului polar care, atras de corpul filamentului de miozină, determină flexia punții transversale spre interiorul discului întunecat. Actina, antrenată în această mișcare, alunecă spre mijlocul sarcomerului, care astfel se scurtează (mecanism glis-sant).

Imediat, datorită hidrolizei ATP, puntea transversală se desface și revine în poziție perpendiculară pe direcția filamentului de miozină, refăcând o nouă legătură cu locusul următor de pe actină. Prin succesiunea repetată a acestor fenomene, pentru numeroase punți transversale, la nivelul tuturor sarcomerelor, se produce alunecarea filamentelor subțiri în interiorul discurilor întunecate și contracția întregii fibre musculare. Procesul încetează și relaxarea se produce în momentul în care concentrația calciului liber din sarcoplasmă scade la nivelul de repaus, sub acțiunea mecanismelor descrise mai sus.

**Sistemul energogen miocardic.** Sursa principală de energie în cursul activității cardiace este reprezentată de ATP. La nivelul mușchiului cardiac, refacerea ATP utilizat pe seama creatinfosfatului și a glicolizei anaerobe are o importanță redusă, datorită absenței enzimelor necesare. Sursa principală a ATP rămâne fosforilarea oxidativă mitocondrială, cuplată cu lanțul respirator (fig. 130). În acest proces, atomii de hidrogen pierd

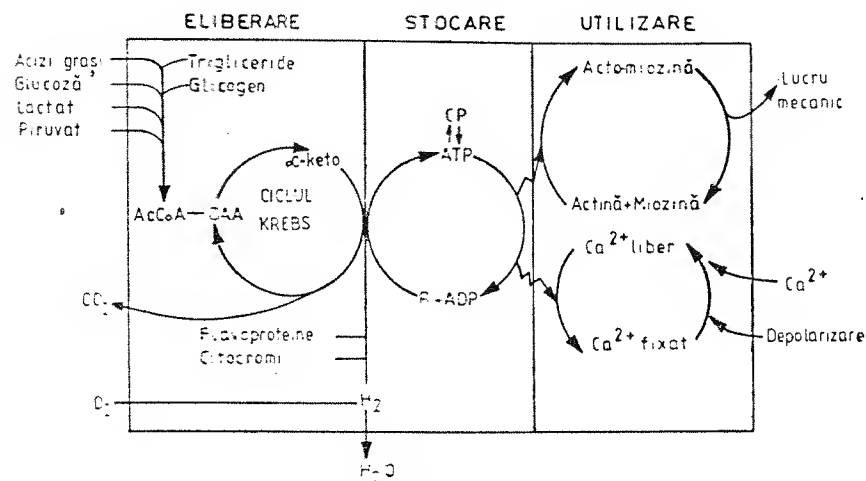


Fig. 130. Energetica mușchiului cardiac. AcCoA, acetil coenzima A. OAA, oxaloacetat.  $\alpha$ -keto,  $\alpha$ -ketoglutarat.

electroni, transformându-se în protoni ( $\text{H}^+$ ). Electronii transferați atomilor de oxigen determină activarea lor ( $\text{O}^{2-}$ ), în final rezultând apă metabolică. La rândul lor, atomii de hidrogen provin din ciclul Krebs, în care substratul oxidat al  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  și energie este acetil coenzima A. În fibra musculară cardiacă, sursa majoră de AcCoA (preferențială) este reprezentată de acizii grași liberi (AGL). În mod secundar, miocardul poate utiliza și acidul lactic și glucoza din sânge, dar acest mecanism intervine doar în cazul insuficienței căii majore.

AGL captați în fibra cardiacă prin difuziune, sunt activați în citoplasmă prin cuplare cu CoA. Acil CoA rezultată este transferată în mitocondrii, printr-un sistem de transport ce implică carnitina și două transferaze. La nivelul mitocondrial, prin beta-oxidare, acil CoA trece în AcCoA, utilizată în ciclul Krebs. Glucoza și acidul lactic, transformate în acid piruvic, pot, sub acțiunea unei piruvat dehidrogenaze, să formeze acetil CoA. Enzima este însă continuu inhibată de excesul de AcCoA provenit din beta-oxidarea acizilor grași liberi (AGL).

Intensitatea reacțiilor metabolice intracelulare la nivelul celulei miocardice este permanent controlată de raportul ATP/ADP. Excesul de ADP stimulează glicoliza, activând fosfofructokinaza, stimulează ciclul Krebs la nivel de izocitrat dehidrogenază și, în fine, activează fosforilarea oxidativă. Excesul de ATP acționează frenator. Un alt factor de control metabolic ar fi aportul de oxigen. Insuficiența aportului de  $\text{O}_2$  determină scăderea cantității de ATP și un exces de adenzină (catabolit purinic), care inhibă acil CoA sintetaza. În acest mod scade utilizarea AGL

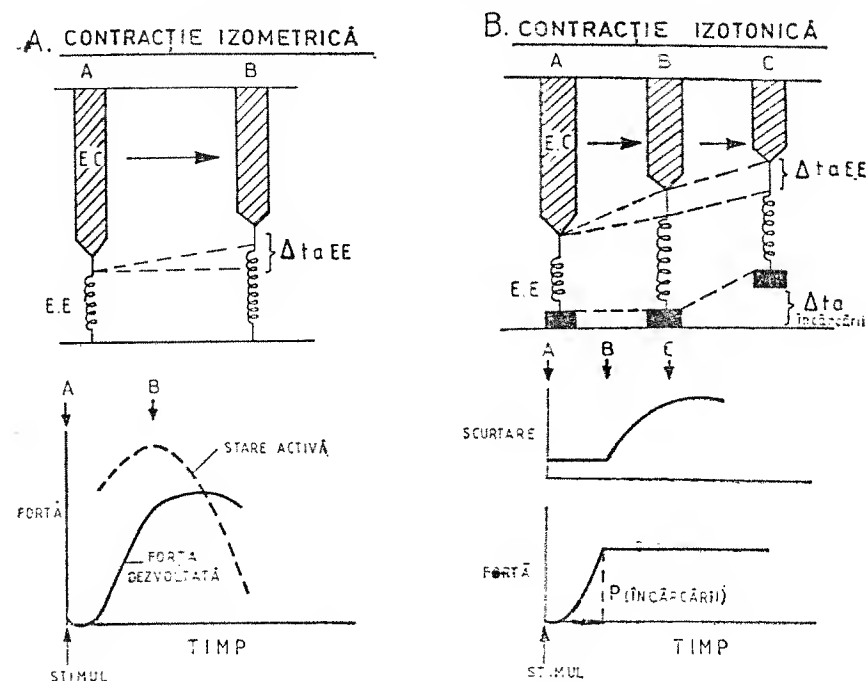


Fig. 131. Secvența fenomenelor mecanice în cursul contracției. A: În contracția izometrică, diferența dintre curba stării active și cea a forței dezvoltate se datorează punerii în tensiune a elementului elastic (E.E). B: În contracția izotonică, scurtarea începe după ce s-a dezvoltat forța necesară punerii în tensiune a elementului elastic (E.E) de către elementul contractil (E.C).  $\Delta t$ , diferența între cele două poziții. P, lucrul mecanic rezultat.

și se produce un efect inotrop negativ protector. Contractilitatea este redusă pentru a se adapta oxigenării locale, evitându-se astfel necroza celulară.

#### 6.2.5.1. Caracteristicile contracției mușchiului cardiac

Ca și în cazul mușchiului scheletic, contracția miocardică se caracterizează prin forță (tensiunea dezvoltată) și viteză (viteza de scurtare). Dacă în fibra miocardică izolată forța și viteza depind exclusiv de mecanismele intrinseci moleculare ale contracției, în mușchiul cardiac luat în întregime prezența elementelor conjunctive elastice, precum și restul particularităților structural-funcționale ale organului condiționează desfășurarea contracției (fig. 131).

a) „Starea activă”. În condiții constante, stimulii supraliminari determină întotdeauna același grad de interacțiune între moleculele de



actină și miozină, care încetează să mai fie liber extensibile, fie că dezvoltă o tensiune, fie că determină scurtarea sarcomerului. Această interacțiune, caracteristică elementelor contractile moleculare din interiorul fibrelor miocardice, a fost descrisă sub denumirea de „stare activă” (Hill, 1939). Starea activă, ca și în cazul mușchiului striat, reflectă capacitatea intrinsecă de contracție a mușchiului cardiac, independent de manifestările externe ale contracției (lucru mecanic, scurtare, întinderea elementelor elastice). Intensitatea și durata stării active sunt direct proporționale cu numărul legăturilor transversale și, respectiv, durata menținerii lor. Cei doi parametri reflectă, prin urmare, evoluția în timp a eliberării calciului în citoplasmă, a fixării sale pe troponina C și a recaptării sale în depozite. În mușchiul scheletic, intensitatea stării active este întotdeauna maximă, stimularea determinând creșteri enorme ale concentrației calciului liber, care duc la formarea unui număr maxim posibil de punți transversale. În mușchiul cardiac, stimularea determină creșteri limitate ale concentrației calciului. Acest fapt permite creșteri sau scăderi ale intensității „stării active”, în diferite condiții (efecte inotrop-pozitive, respectiv, inotrop-negative). Și în ceea ce privește durata „stării active” apar diferențe între mușchiul scheletic și cel cardiac. În mușchiul cardiac, durata este mult mai mare decât în cel scheletic, favorizând dezvoltarea unei forțe mai mari.

b) Parametrii contracției în fibra musculară izolată. Forța și viteza contracției fibrei miocardice depind de gradul și viteza de scurtare a sarcomerului. Acestea depind, la rândul lor, de lungimea inițială a sarcomerului (gradul de întrepătrundere a filamentelor subțiri cu cele groase, de care depinde numărul maxim de punți transversale ce se pot forma în momentul respectiv) și de capacitatea contractilă a fibrei sau „starea inotropă” (viteza și intensitatea cuplării excitație-contracție, viteza de interacțiune actină-miozină, capacitatea de utilizare a ATP). Între acești parametri se stabilesc o serie de relații, importante pentru înțelegerea caracteristicilor contracției cardiace.

**Relația forță-velocitate:** la aceeași lungime inițială a sarcomerului, forța și viteza sunt invers proporționale. Viteza contracției este maximă la încărcare nulă și scade pe măsură ce încărcarea crește. Cu cât forța dezvoltată este mai mare, cu atât viteza de contracție se reduce (fig. 132 A, B, C). Viteza poate fi crescută în prezența unor factori externi inotrop-pozitivi. De exemplu, adrenalina, calciul, digitala, glicozidele cardiace, accelerând influxul de calciu, măresc viteza contracției miocardice.

**Relația forță-lungimea inițială a sarcomerului:** lungimea inițială a sarcomerului condiționează numărul maxim de punți transversale actomiozinice ce se pot forma și, în consecință, forța dezvoltată. Miofilamentul de miozină are o lungime totală de cea 1,5  $\mu\text{m}$ . Din această lungime, porțiunea centrală corespunzând benzii H (0,2  $\mu\text{m}$ ) nu prezintă, spre deosebire de rest, legături transversale. Numărul maxim de legături transversale se poate forma, prin urmare, atunci când filamentele de actină (1  $\mu\text{m}$ ) pătrund printre filamentele de miozină, până la limita benzii H. În aceste condiții, lungimea sarcomerului va fi egală cu suma lungimii

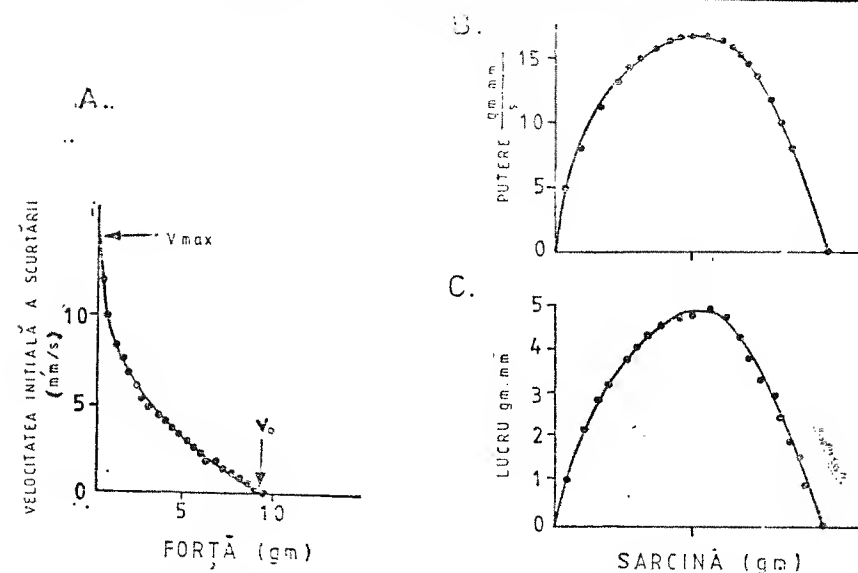


Fig. 132. A: Relația forță—viteză în mușchiul papilar de pisică,  $V_{max}$ , viteza maximă,  $V_0$ , viteza minimă. B: Relația puterii dezvoltate (forță  $\times$  viteza contracției) cu încărcarea. C: Relația lucru mecanic dezvoltat (forță sau încărcarea  $\times$  deplasarea) și sarcină.

a două filamente de actină opuse, plus lungimea corespunzătoare benzii H (0,2  $\mu\text{m}$ ). La această lungime de 2,2  $\mu\text{m}$  se realizează totalitatea legăturilor transversale posibile, iar forța contracției sarcomerului este maximă (fig. 133 A, B).

La lungimi mai mari (până la 2,5  $\mu\text{m}$ ), forța contractilă scade proporțional cu numărul de punți transversale. La lungimi mai mici (până la 1,5  $\mu\text{m}$ ), filamentul de actină ajunge în jumătatea opusă a miofilamentului de miozină și realizează un număr suplimentar de legături transversale. Aceste legături acționează însă în sens opus celor inițiale, așa că, în final, forța de contracție se reduce.

Faptul că forța de contracție crește proporțional cu lungimea inițială a sarcomerului reprezintă baza ultrastructurală a legii fundamentale a inimii — legea Franck-Starling. Conform acestei legi, forța musculară a inimii crește proporțional cu distensia mușchiului cardiac sub acțiunea încărcării presistolice cu sânge. În acest mod, inima devine capabilă să asigure permanent evacuarea ventriculară, adaptându-se în limite fiziologice la creșterea întoarcerii venoase sau la creșterea rezistenței arteriale.

**Relația viteză-lungime:** viteza contracției fibrei musculare se apreciază prin viteza maximă de scurtare (la sarcina 0) și prin timpul de atingere a acestei viteze maxime. Viteza maximă de scurtare, care

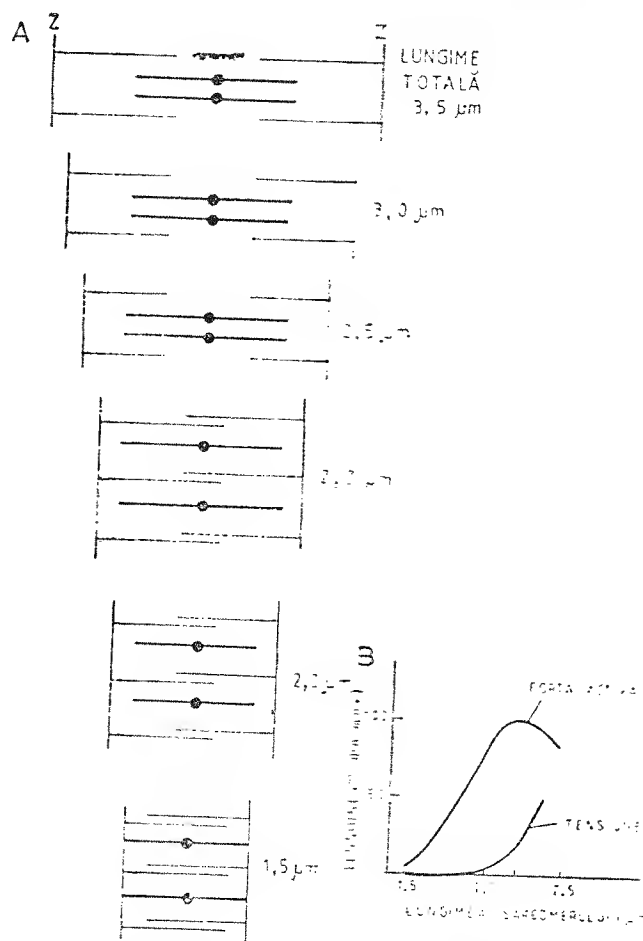


Fig. 133. Relația forță—lungimea sarcomerului. A: Poziția relativă a filamentelor de actină și miozină la diferite lungimi ale sarcomerului. B: Curba relației forță—lungime inițială a sarcomerului.

poate fi atinsă în cursul unci contracții (la sarcină 0 sau constantă), depinde de lungimea inițială a sarcomerului, în limitele 1,6—2,0  $\mu\text{m}$  (fig. 134). Viteza cu care se atinge însă această viteză maximă nu depinde de lungimea inițială a sarcomerului, ci de lungimea instantanee, în fiecare moment al scurtării, și de caracteristicile stării active a fibrei miocardice.

c) Parametrii contracției miocardului în întregime. Ca și în mușchiul striat scheletic, în mușchiul cardiac contracția se realizează cu participarea a trei componente (fig. 135 A, B):

1. elementul contractil (fibra miocardică), care în timpul activării se scurtează, dezvoltând forță, iar în condiții de repaus este extensibil;

2. elementul elastic în serie, care este întins pasiv prin scurtarea componentei contractile sau prin întinderea mușchiului;

3. elementul elastic în paralel, care menține lungimea de repaus a elementului contractil și contribuie la menținerea tensiunii de repaus (diastolice) a peretelui muscular cardiac. Acest element nu joacă un rol important în contracție (vezi fig. 135 A, B).

Cu participarea acestor componente, contracția mușchiului cardiac se desfășoară astfel: în momentul stimulării, prin mecanismele cuplării excitației cu contracția, este indusă starea activă a elementului contractil (vezi și mai sus). Ca urmare, acesta devine capabil să se scurteze și să dezvolte forță. Într-un prim moment, forța se exercită asupra elementului elastic în serie. Scurtarea mușchiului și dezvoltarea forței mecanice apar cu o oarecare latență și evoluează în timp, în funcție nu numai de forța contractilă a fibrei musculare și de durata stării active, ci și de proprietățile componentei elastice. În contracția izometrică,

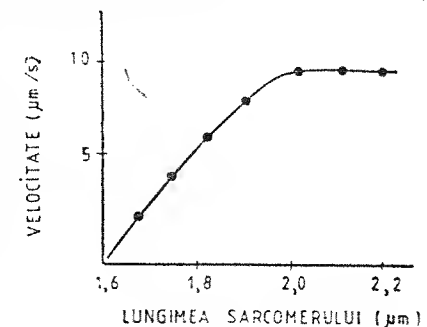


Fig. 134. Relația viteză—lungimea sarcomerului.

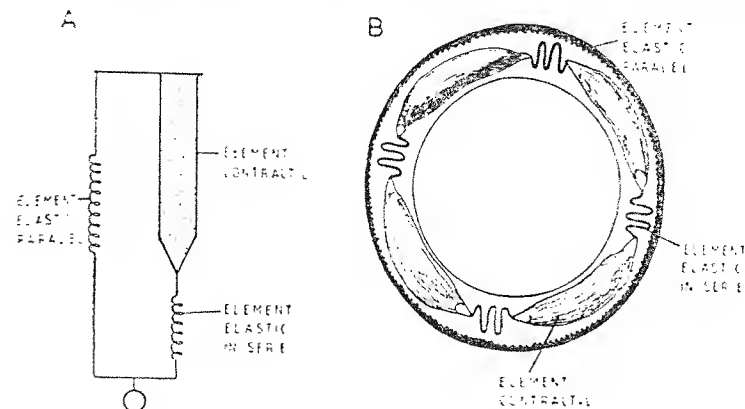
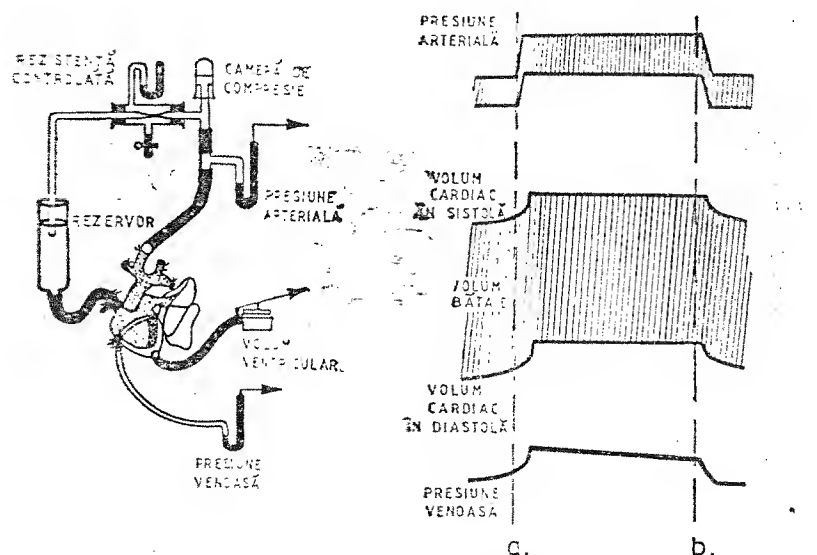


Fig. 135. Modelul Hill pentru mușchiul striat scheletic (A) și pentru cel cardiac (B).



A. PREPARATUL CORD-PULMON

B. ÎNREGISTRAREA EFECTELOR CREȘTERII (a) și SCĂDERII (b) REZISTENȚEI ARTERIALE

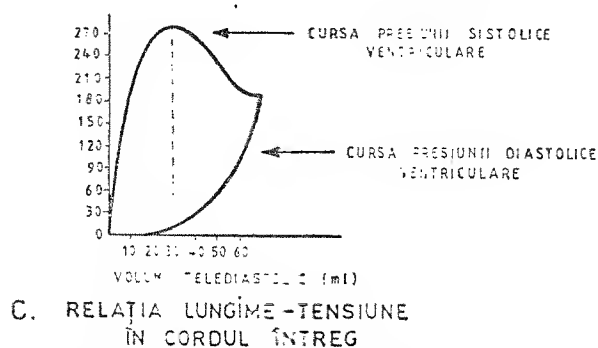


Fig. 136. Legea fundamentală a inimii (Frank-Starling).

forța se dezvoltă abia când scurtarea elementului contractil a întins elementul elastic, iar, în contracția izotonică, scurtarea întregului mușchi începe abia după ce scurtarea elementului contractil a întins elementul elastic până la atingerea unei tensiuni egale cu încărcarea. Ținând cont

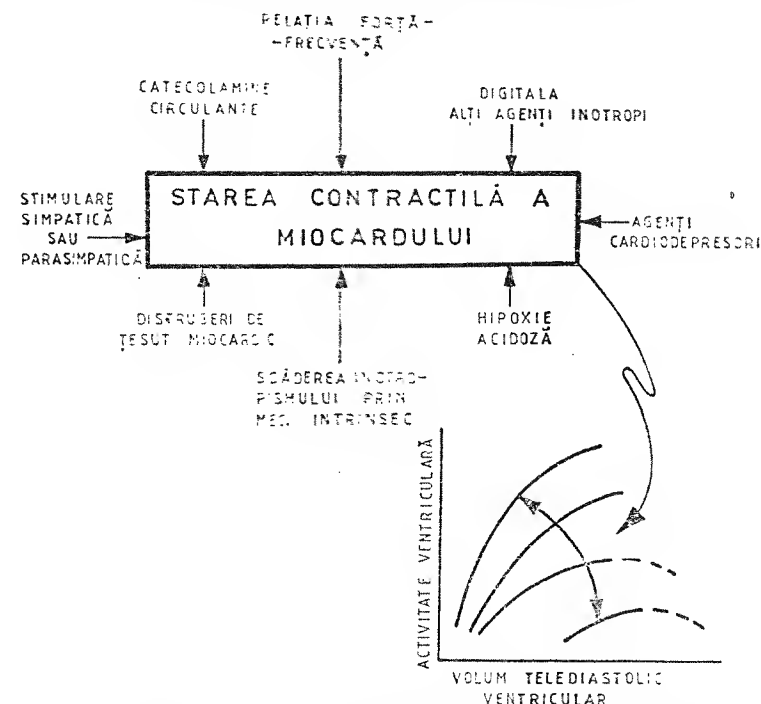


Fig. 137. Efectele unor factori ce afectează contractilitatea asupra curbei Frank-Starling.

de aceste diferențe, relațiile forță-velocitate-lungime, descrise în cazul fibrei miocardice, se păstrează și la mușchiul cardiac integral.

În cazul mușchiului ventricular intact, forța dezvoltată devine analogă cu presiunea, viteza corespunde vitezei de creștere a presiunii sau de evacuare a ventriculului, iar lungimea devine analogă cu volumul sau cu modificarea de volum (debitul bătaic). În aceste condiții se pot descrie relații similare celor de mai sus, și anume:

— *relația presiune-velocitate*, conform căreia, cu cât presiunea de evacuare (sarcina) este mai mare, cu atât viteza de evacuare a ventriculului este mai scăzută;

— *relația presiune-volum* (fig. 136, A, B, C), conform căreia, cu cât volumul ventricular inițial este mai mare (încărcare diastolică), cu atât forța dezvoltată va fi mai mare (presiunea intraventriculară izometrică va fi maximă). Din această relație rezultă că volumul bătaie ventricular (debit sistolic), la orice presiune aortică, depinde direct de gradul de umplere diastolică a inimii (legea fundamentală a inimii, Frank-Starling);

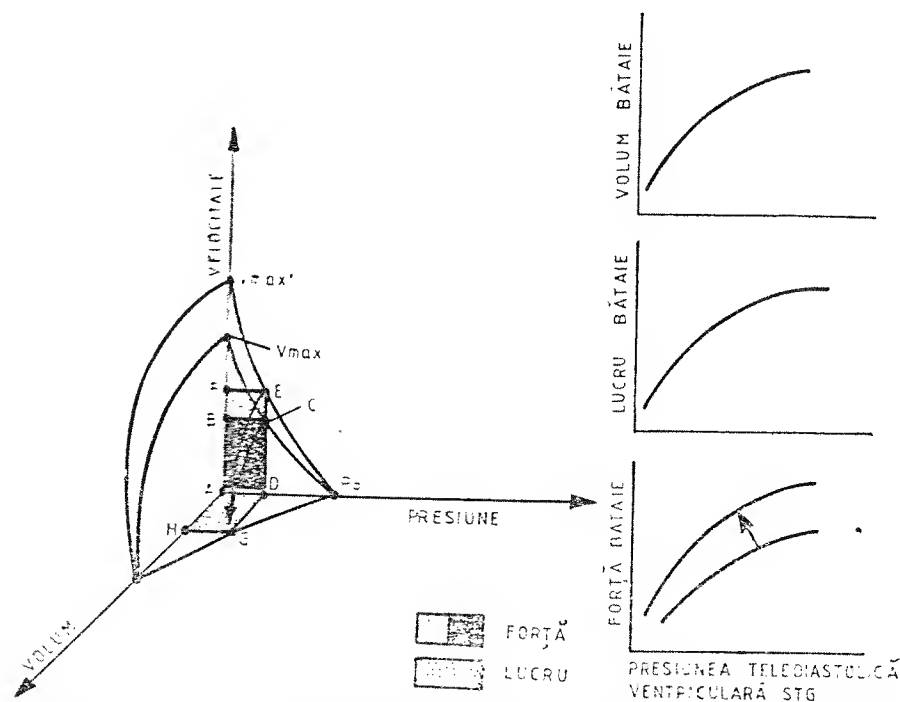


Fig. 138. Efectele creșterii frecvenței cardiace asupra relațiilor forță—velocitate—lungime, funcție de presiunea telediastolică.  $V_{max}$  (forța de contracție) este crescută fără modificarea presiunii de eiecție ( $P_0$ ). Forța crește fără modificarea lucrului mecanic ( $V_{max}$ ).

— relația volum-velocitate, conform căreia, cu cât volumul de sânge intraventricular scade, cu atât crește viteza de atingere a presiunii izometrice maxime și a evacuării ventriculare.

Existența acestor relații și acțiunea lor concomitentă au importante consecințe funcționale. Reprezentând tridimensional relațiile de mai sus, se pot înțelege mai ușor consecințele unor modificări funcționale asupra parametrilor activității cardiace, cum ar fi volumul bătaie (volumul sângelui evacuat în sistolă), forța sistolică (produsul presiune  $\times$  viteză) și lucrul mecanic per bătaie (presiune  $\times$  volum bătaie).

Creșterea presiunii intraventriculare la sfârșitul diastolei (prin creșterea volumului de sânge conținut) determină creșterea volumului bătaie, a forței și a lucrului mecanic sistolic (vezi și legea inimii, mai sus).

Creșterea contractilității (a stării active) sub acțiunea unor factori inotrop-pozitivi de exemplu, noradrenalină) determină creșteri ale velo-

cității și presiunii izometrice maxime dezvoltate și duce la creșteri ale forței lucrului mecanic și vitezei de eiecție sistolică (fig. 137).

Creșterea frecvenței cardiace, ducând doar la creșterea vitezei contracției ventriculare, determină creșterea forței de contracție fără modificări ale lucrului mecanic și ale debitului sistolic (fig. 138).

Creșterea presiunii arteriale (a sarcinii), având drept consecință scăderea vitezei inițiale de scurtare și reducerea acestei scurtări, determină scăderea volumului bătaie (mărind volumul de sânge rezidual postsistolic), în timp ce lucrul mecanic și forța sistolică cresc.

### 6.2.6. TONICITATEA (FUNCȚIA TONOTROPĂ)

Este proprietatea mușchiului cardiac de a păstra o anumită tensiune a pereților musculari și în timpul diastolei. Persistă și după denervarea sau scoaterea din organism. Lungimea sarcomerelor în diastolă este în general mai mică decât lungimea optimă de contracție (2,2  $\mu$ m). La realizarea tonusului cardiac participă două componente: o componentă intrinsecă, reprezentată de tensiunea elementelor contractile și elastice, și o componentă extrinsecă, reprezentată de influențele nervoase vegetative, în special de tonusul simpatic. În simpaticotonii, tonusul cardiac diastolic crește. Denervarea reduce o parte din tonusul cardiac fără a-l abolii. Starea de tensiune a pereților cardiaci în timpul diastolei condiționează forța de contracție sistolică, conform legii inimii descrise de Franck și Starling (vezi mai sus).

### 6.3. MANIFESTĂRILE ACTIVITĂȚII CARDIACE

Activitatea cardiacă se exteriorizează printr-o serie de fenomene de natură mecanică, acustică, volumetrică, electrică.

#### 6.3.1. FENOMENELE MECANICE — REVOLUȚIA CARDIACA

Rolul de pompă al inimii se realizează datorită unor variații presiunale ritmice din interiorul sistemului tetracameral cardiac. Aceste variații presiunale sunt: consecința unor contracții (sistole) și relaxări (diastole), a căror succesiune ciclică formează *revoluția cardiacă*.

Etapele și fenomenele revoluției cardiace au fost descrise pentru prima oară în 1628, de către Harvey, prin observarea directă a activității inimii, la diferite specii. Etapa modernă, de măsurare a diferiților parametri ce variază în timpul unui ciclu de activitate cardiacă, a început la sfârșitul secolului trecut, ca urmare a introducerii cateterismului cardiac de către Chauveau și Marey, care au măsurat prima oară, pe inima de cal, presiunile intracavitare și din arterele mari.

Metodologia de explorare a evenimentelor ciclului cardiac este foarte variată:

a) Metodele sângere-nde (directe) sunt reprezentate de cateterismul cardiac. Acesta constă în măsurarea directă a variației presiunilor intra-

cavitare în cursul revoluției cardiace, cu ajutorul unor sonde (catetere), introduse în inimă pe calea vaselor periferice. Cateterismul inimii drepte se realizează introducând sonda prin vena jugulară sau femurală. Cateterismul inimii stângi presupune introducerea (mai dificilă) a sondei prin artera radială.

b) *Metodele nesângerânde (indirecte)* aduc informații cu privire la revoluția cardiacă, prin înregistrarea unor manifestări externe. Din această categorie fac parte: *apexograma* (înregistrarea „pulsului cardiac” generat la nivelul vârfului inimii, prin contactul variabil al acestuia cu peretele toracic, utilizând traductori mecano-electrici); *flebograma* (înregistrarea variațiilor de volum venos în golful jugulari — consecință directă a variațiilor de presiune în atrii); *sfigmograma* (înregistrarea pulsului arterial — consecință a evacuării ventriculare) etc.

c) *Alte metode* — în studiul revoluției cardiace s-au utilizat și alte metode, cum ar fi: determinarea debitului cardiac (pe baza principiilor Fick și Stewart); *electrocardiograma* (înregistrarea variațiilor de potențial ale mușchiului cardiac în cursul revoluției cardiace); determinarea variației volumului cardiac; *fonocardiograma* (înregistrarea zgomotelor cardiace); *cineradiografia cardiacă* cu substanțe de contrast; *ultrasonocardiometria* (echocardiografia) etc.

Interpretarea în funcție de timp a înregistrărilor obținute simultan prin aceste tehnici, *metoda poligrafică* (fig. 139), permite o descriere detaliată a evenimentelor revoluției cardiace în succesiunea lor.

Revoluția cardiacă fiziologică. Având o durată de cca 0,8 s pentru o frecvență de 70 bătăi/minut, revoluția cardiacă începe cu sistola atrială, ce are o durată de 0,10—0,15 s. După această perioadă de contracție, mușchiul atrial rămâne relaxat (diastola atrială) până la începerea unei noi revoluții (cca 0,7 s). Immediat după terminarea sistolei atriale începe sistola ventriculară (0,27—0,30 s), care asigură pomparea sângelui în sistemul arterial. După terminarea sistolei, ventriculul intră în rela-

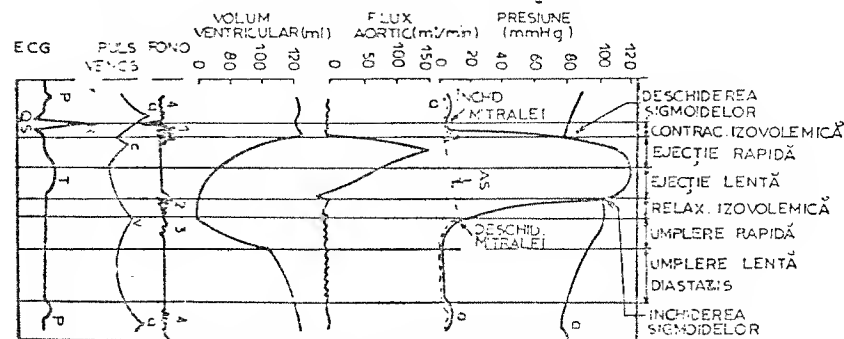
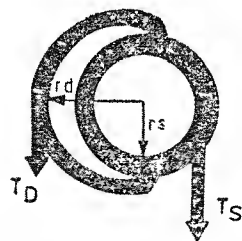


Fig. 139. Manifestările revoluției cardiace. A<sub>1</sub>, atriul stâng.

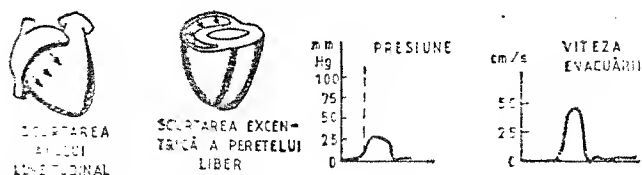
xare (diastolă ventriculară) pentru un interval de aproximativ 0,5 s, până la următoarea sistolă ventriculară. Immediat după terminarea sistolei ventriculare, atât atriile, cât și ventriculele se află în diastolă. Această perioadă de relaxare a inregului mușchi cardiac, care durează până la următoarea sistolă atrială, poartă denumirea de diastolă generală și are o durată de aproximativ 0,4 s pentru o frecvență cardiacă de 70 bătăi/minut. Prin urmare, în cursul revoluției cardiace se succedă: sistola atrială, sistola ventriculară și diastola generală, după care ciclul se reia.

1. *Sistola atrială.* La sfârșitul diastolei generale, orificiul atrio-ventricular este deschis. Ambele cavități sunt umplute cu sânge, presiunile fiind sensibil egale, valoarea de referință fiind cea a presiunii barometrice la nivelul auriculului drept, cu manometrul menținut la jumătatea grosimii toracelui (pentru subiectul în clinostatism). Cum capacitatea atrială este ceva mai mare decât cea ventriculară (140 ml în atrii față de 120 ml în ventriculul stâng pe cordul post-mortem), cantitatea de sânge aflată în atrii este suficientă pentru a asigura umplerea ventriculară completă. Autoexcitarea automată a nodului sino-atrial generează unda de depolarizare, ce se propagă prin mușchiul atrial și care pe electrocardiogramă (ECG) generează unda P. Depolarizarea atrială determină, cu o latență de câteva sutimi de secundă, contracția mușchiului atrial. Datorită contracției, presiunea din atrii crește timp de 0,1 s cu câțiva mm coloană de mercur (unda a pe auriculograma presiunii intracavitare atriale). Sângele din atrii este presat în ventricule, unde determină, de asemenea, o ușoară creștere a presiunii (unda a pe ventriculograma presiunii intracavitare ventriculare), cele două cavități comunicând larg. Sistola atrială determină umplerea completă a ventriculului, contribuind cu aproximativ 30% din volumul diastolic final ventricular. Restul de 70% din acest volum curge pasiv din atrii în ventricule în timpul diastolei generale (vezi și mai jos). Creșterile presiunii din atrii, care sunt reflectate și în ventricule, sunt de aproximativ 6—8 mmHg pentru inima stângă și 4—7 mmHg pentru inima dreaptă. Creșterea presiunii din atrii se exercită nu numai în sens anterograd, spre ventricule, ci și în sens retrograd, spre venele afluențe (cave și pulmonare), reprezentând un obstacol ce se opune curgerii libere a sângelui din vene în atrii. Afluxul venos se reduce și sângele se acumulează în venele mari, determinând distensia acestora (unda a pe flebograma înregistrată la nivelul golfului jugulari). La sfârșitul sistolei atriale, mușchiul atrial se relaxează și presiunea intraatrială scade, unda a luând un curs descendent. În acest moment presiunea intraatrială tinde să se reducă sub valorile presiunii intraventriculare. Ca urmare, sângele ventricular începe să se întoarcă spre atrii, determinând așa-zisa închidere „precocă” a valvei atrio-ventriculare, care precedă cu foarte puțin sistola și ehiar depolarizarea ventriculară (complexul QRS de pe ECG). În timpul sistolei atriale, valvele atrio-ventriculare sunt deschise, dar cupele lor nu sunt împinse total spre peretele ventricular, ci plutesc într-o poziție intermediară. Această poziție este rezultatul echilibrului ce

## A. TENSIUNILE INTRAPARIETALE VENTRICULARE



## B. EJEȚIA VENTRICULARĂ DREAPTĂ



## C. EJEȚIA VENTRICULARĂ STÂNGĂ

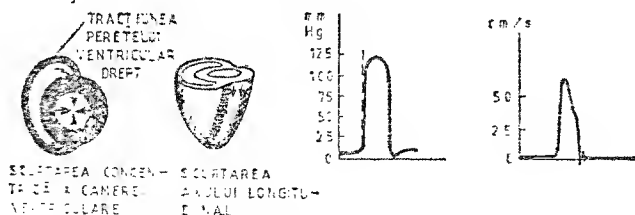


Fig. 141. Particularitățile sistolei ventriculelor stâng și drept.  $T_D$ , tensiune în ventriculul drept.  $T_S$ , tensiune în ventriculul stâng.  $r$ , raza.

se stabilește între presiunea exercitată de fluxul de sânge ce vine din atri și presiunea exercitată pe fața ventriculară de vârtejurile care, reflectate de peretele ventricular, tind să închidă valvulele. Apoziția presistolă a valvulelor nu este completă, perfectându-se abia în momentul sistolei ventriculare.

2. *Sistola ventriculară.* Datorită întârzierii conducerii atrio-ventriculare la nivelul nodulului atrio-ventricular, contracția ventriculară începe după terminarea sistolei atriale. Tot datorită particularităților de conducere, depolarizarea și contracția ventriculară încep de la vârf și progresează spre bază (vezi mai sus). Particularități morfo-funcționale fac ca sistola ventriculară stângă să difere de cea a ventriculului drept.

Ventriculul stâng, având o formă aproximativ cilindrică, cu o porțiune conoidă la vârf, are pereți foarte groși și fibre cu dispoziție circulară, în marea lor majoritate. Din acest motiv, contracția sa este de tip concentric, implicând reducerea diametrului transversal și doar în mică măsură reducerea diametrului longitudinal sau mișcări de rotație (fig. 140 A, B, C). Într-o astfel de structură, reducerea de volum se realizează proporțional cu pătratul razei. Masa musculară implicată fiind mare, rezultă că ventriculul stâng este bine adaptat funcției de a asigura evacuarea volumului sistolic sub presiunile mari necesare în marea circulație, pe care o deservește.

Ventriculul drept, cu un perete relativ subțire, are formă aproximativ triunghiulară, cu peretele intern reprezentat de suprafața bombată a septului interventricular. Peretele extern subțire și cu suprafața mare față de volum se scurtează în timpul sistolei, apropiindu-se de peretele intern care este fix. Această mișcare, de tip excentric, asigură ventriculului drept capacitatea de a evacua volumul sistolic necesar sub un regim de joasă presiune, adaptat micii circulații. În afara acestei contracții excentrice (în „foale de fierărie”), la ejecția sângelui din ventriculul drept mai contribuie reducerea evidentă a axului longitudinal, prin coborârea bazei spre vârf și contracția mușchiului ventricular stâng, care mărește convexitatea peretelui intern septal al ventriculului drept. În desfășurarea sistolei ventriculare se descriu mai multe faze:

a) *Faza izometrică* (izovolumetrică, de punere în tensiune, de mulare). Are o durată de cca 0,05 s. În momentul în care depolarizarea a cuprins vârful inimii (unda R pe ECG, la 0,04 s după începutul complexului QRS) începe contracția ventriculară. Presiunea intraventriculară crește și, depășind presiunea din atri, determină închiderea completă a valvulelor atrio-ventriculare. Ventriculul devine astfel o cavitate închisă între cele două valvule, care îl izolează de atri și de arteră. Pe măsură ce numărul fibrelor contractate crește, presiunea intraventriculară urcă rapid, cu o viteză ce atinge un maximum la sfârșitul acestei faze. Volumul sângelui nu se modifică (fază izovolumetrică), în schimb ventriculul își modifică forma prin reducerea diametrului transversal, concomitent cu creșterea celui longitudinal — datorită împingerii în sus a valvulei și întregului planșeu atrio-ventricular. Ca urmare a proeminării planșeului atrio-ventricular spre cavitatea atrială, volumul acesteia se reduce, presiunea crescând în mod corespunzător (fig. 141).

Această creștere presională, ca și în cazul unde *a*, se reflectă în circulația venoasă. Afluxul de sânge din venele mari este temporar oprit și volumul venelor mari crește din nou (unda c pe flebogramă). Faza izovolumetrică se încheie în momentul în care presiunea intraventriculară, depășind presiunea din arterele mari, determină deschiderea valvulelor sigmoide și ejecția sângelui în circuitul corespunzător. În acest moment, presiunea aortică care a scăzut continuu încă de la începutul diastolei, datorită curgerii sângelui din artere spre periferie, atinge valoarea sa cea mai scăzută (presiune arterială minimă, diastolică): 65—70 mmHg în aortă și 10—12 mmHg în pulmonară.

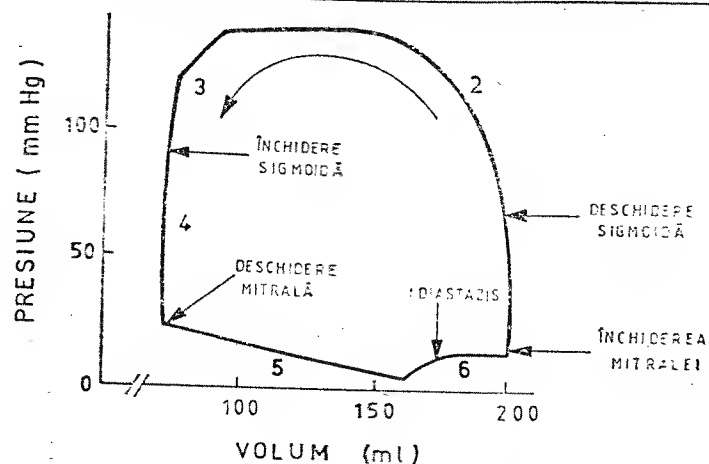


Fig. 141. Ciclu presiune-volum al ventriculului stâng.

b) Faza izotonică (de eiecție, evacuare) începe odată cu deschiderea valvulelor sigmoide de la baza aortei și pulmonarei și durează aproximativ 0,27—0,30 s. În acest moment se depolarizează și ultimele fibre ventriculare (unda S pe ECG) și mușchiul ventricular dezvoltă forța de contracție maximă. În funcție de variațiile presionale și ale fluxului sanguin ejectat în cursul fazei izotonice au fost descrise două perioade succesive: faza de eiecție rapidă și faza de eiecție lentă.

— Faza de eiecție rapidă: imediat după deschiderea valvulelor sigmoide, propulsia sângelui din ventricul în arterele mari depășește cu mult curgerea sângelui din aortă spre periferie. Din acest motiv, presiunea intraventriculară crește rapid odată cu cea din artere, atingând valoarea maximă sistolică (120—140 mmHg în aortă și 20—25 mmHg în pulmonară) și menținându-se la valori puțin mai mari în ventricul. Această perioadă durează aproximativ 0,09—0,11 s. Viteza de eiecție a sângelui în aortă crește rapid, atingând valoarea de 1 mm/s (debit maximal de 0,4—0,5 l/s).

— Faza de eiecție lentă: din momentul în care curgerea sângelui din aortă spre periferie începe să depășească fluxul de sânge ejectat de ventricul, presiunea ventriculară scade ușor sub nivelul celei aortice. Deși are loc împotriva unui gradient presional inversat, evacuarea sângelui continuă, probabil sub acțiunea forței inerțiale, cu o viteză ce se reduce treptat. Presiunile ventriculară și aortică se reduc și ele. Această fază durează aproximativ 0,15—0,20 s, încheind sistola ventriculară.

Evacuarea sângelui ventricular se realizează, în această etapă, prin micșorarea semnificativă a volumului cavității ventriculare. Fibrele miocardice se scurtează cu aproximativ 33%, grosimea peretelui crește și volumul cavității scade cu aproximativ 50—70%. De la un volum de 150—200 ml, la sfârșitul diastolei, la un adult sănătos (volum teledias-

tolic), se ajunge la un volum telesistolic de 50—70 ml. Diferența de 100—130 ml corespunde volumului sanguin ejectat. Evacuarea se realizează mai ales prin reducerea diametrului transversal dar și, în oarecare măsură, a diametrului longitudinal. Reducerea acestuia din urmă realizează o coborâre a planșeului atrio-ventricular care, măbind cavitatea atrială, reduce presiunea din interior, aspirând sângele din vene. Această scădere a presiunii intraatriale determină unda negativă  $x$  pe auriculogramă și se reflectă în reducerea volumului venelor mari (unda negativă  $x$  pe flebogramă).

Evacuarea ventriculară corespunde perioadei de depolarizare totală a ventriculului (segmentul izoelectric S—T pe ECG) și repolarizării (unda T pe ECG). Faza ia sfârșit de obicei după, sau odată cu unda T.

3. *Diastola generală.* Această fază a sistolei ventriculare începe din momentul în care fibrele miocardice, complet repolarizate, încep să se relaxeze. Și în cursul diastolei generale se pot distinge mai multe faze:

a) *protodiastola* marchează începutul relaxării ventriculare și durează 0,02—0,04 s. Este un moment dificil de localizat cu precizie pe ventriculogramă. Datorită relaxării miocardului, presiunea intraventriculară continuă să scadă sub nivelul celor aortice și pulmonare. Se produce un scurt flux retrograd al sângelui, care închide valvulele sigmoide. Acest moment marchează limita dintre protodiastolă și faza următoare. În momentul închiderii valvulelor sigmoide, peretele arterial, destins în timpul eiecției, începe să revină, propulsând sângele spre periferie. Presiunea aortică crește momentan (unda derivată);

b) *relaxarea izovolumetrică (izometrică)* durează 0,04—0,06 s. Valvulele sigmoide și atrio-ventriculare fiind închise, ventriculul este din nou o cavitate izolată. Relaxarea peretelui ventricular determină o scădere rapidă a presiunii intracavitare, la valori foarte scăzute, în jur de, sau chiar sub, 0 mm Hg (vid postsistolic). Planșeul atrio-ventricular, coborât în timpul eiecției (vezi mai sus), revine în poziție normală.

În atriul deja umplut cu sânge aspirat din venele mari în timpul deflecțiunii negative  $x$  (vezi mai sus), această revenire a planșeului determină o creștere ușoară a presiunii (unda pozitivă  $v$  pe auriculogramă), ce se reflectă într-o nouă creștere de volum a venelor mari, prin ușoară stază venoasă (unda pozitivă  $v$  pe auriculogramă). În această perioadă, în interiorul ventriculelor rămâne o cantitate de sânge neevacuat în timpul sistolei (volumul restant), care poate reprezenta 30—50% din volumul total (telediastolic), adică 50—70 ml sânge la un adult sănătos;

c) *relaxarea izotonică:* în timp ce presiunea intraventriculară scade, presiunea atrială crește. În momentul în care se atinge vârful unde  $v$  atriale, cele două presiuni se intersectează, presiunea intraventriculară coborând sub nivelul celei atriale. Ca urmare, valvulele atrio-ventriculare se deschid și începe curgerea sângelui din atri în ventricule. Umplerea ventriculară evoluează în două etape succesive:

— *umplerea ventriculară rapidă* durează 0,11 s. Sângele acumulat în atri curge rapid în ventriculele relaxate. Ca urmare, presiunea intra-



atrială scade abrupt, iar aspirația sângelui din vene determină o nouă scădere a volumului venos (unda negativă *v* pe auriculogramă și flebogramă). Presiunea intraventriculară crește pe măsura umplerii cu sânge;

— *umplerea ventriculară lentă* durează aproximativ 0,19—0,20 s și începe din momentul în care presiunile din atri și ventricule s-au egalizat, durând până la începutul unei noi sistole atriale. Influxul de sânge în cavitatea comună atrio-ventriculară este foarte lent, presiunea și volumul rămânând practic constante (*diastazis*).

### 6.3.2. FENOMENELE ACUSTICE ÎN CURSUL REVOLUȚIEI CARDIACE

În cursul activității mecanice a inimii sunt generate zgomote, a căror succesiune în timp constituie așa-zisa revoluție cardiacă stetacustică (clinică). Într-o descriere sumară, este vorba despre succesiunea a două zgomote principale, ușor de recunoscut: zgomotul I (sistolic) și zgomotul II (diastolic). Zgomotul I (0,1 s) este urmat de o scurtă perioadă de liniște („măcă tăcere” — 0,2 s), după care se produce zgomotul II (0,05 s), urmat de un nou interval („măcă tăcere” — 0,4 s), până la zgomotul I consecutiv.

Zgomotele cardiace pot fi urmărite fie prin *metoda auscultației directe*, cu pavilionul urechii aplicat pe toracele subiectului, fie prin *metoda fonendoscopică* (auscultație cu ajutorul stetoscoapelor care, în general, elimină sunetele de joasă frecvență), în anumite focare de auscultație (fig. 142).

Cea mai precisă și nu foarte laborioasă metodă este însă metoda fonocardiografică. Cu ajutorul unor microfoane plasate pe suprafața toracelui, se preiau undele sonore și se transformă în oscilații electromagnetice, care după o amplificare-filtrare corespunzătoare pot fi vizualizate și înregistrate pe fonocardiogramă.

Zgomotele cardiace se caracterizează prin durată, înălțime (frecvență), intensitate (amplitudine) și timbru (numărul armoniceilor supraadăugate).

Pe fonocardiogramă se disting patru zgomote cardiace, dintre care numai unele pot fi ascultate de examinator, la nivelul toracelui (fig. 143).

Zgomotul I (sistolic) este un zgomot grav, prelung și puternic, cu o durată de 0,08—0,10 s. Fonocardiografic este format din 9—13 oscilații, cu o frecvență variabilă de 30—100 Hz. La geneza acestor

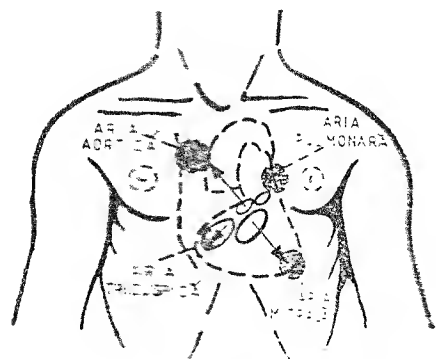
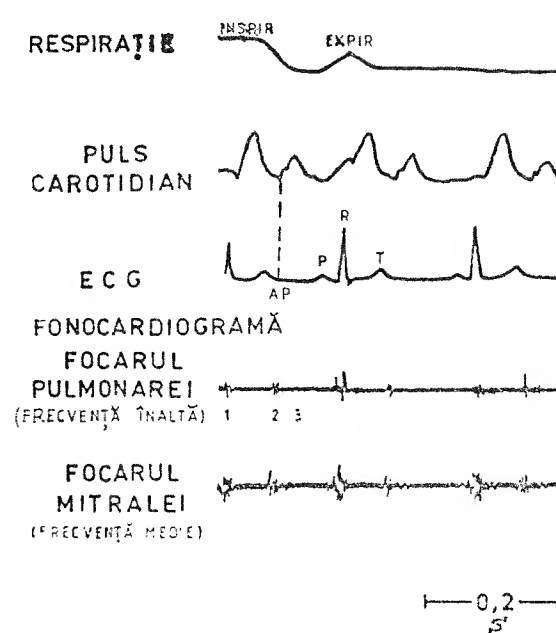


Fig. 142. Focare de auscultație ale zgomotelor cardiace.

Fig. 143. Înregistrare simultană a respirației, pulsului carotidian, ECG și fonocardiogramei la tineri. AP, artera pulmonară.



vibrații participă sângele, miocardul și valvulele cardiace ce alcătuiesc așa-zisul sistem vibrator cardio-hemic. Vibrațiile sonore apar fie ca urmare a accelerării bruște a sângelui, fie ca urmare a frânării (decelerării) bruște a sângelui ce întâlnește un obstacol (perete, valvă). În ambele cazuri se formează curenți turbionari (turbulență) (fig. 144 A) ce produc vibrații, la care se adaugă vibrația obstacolului (perete muscular relaxat sau contractat, valvule închise). Oscilațiile zgomotului I formează trei grupuri care se succedă în timp și cu origini diferite:

— *grupul inițial* ( $A_1$ ) are o frecvență și o intensitate foarte joase, precedă creșterea presiunii intraventriculare și se datorează accelerării sângelui ventricular spre atri, la începutul sistolei ventriculare;

— *grupul principal* este format din două componente, adesea

A. COMPONENTELE PRIMULUI ZGOMOT CARDIAC

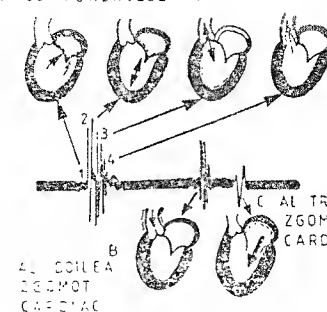


Fig. 144. Componentele zgomotelor cardiace.

reunite, și anume *componenta valvulară* ( $A_2$ ), generată de oprirea bruscă a sângelui accelerat spre atrii, în momentul închiderii valvulelor atrio-ventriculare, când presiunea intraventriculară începe să crească; a doua, *componenta sanguină* ( $A_3$ ), ce se asociază cu deschiderea valvulelor sigmoide și se datorează eiecției inițiale a sângelui în aortă. Întâlnind rezistența coloanei de sânge existente în trunchiul arterial, acest jet inițial este brusc decelerat. Se pare că în acest moment se produc câteva oscilații aorto-ventriculare antero- și retrograde;

— *grupul terminal* ( $A_4$ ) de oscilații este generat probabil de turbulența jetului de sânge propulsat continuu prin aortă și, respectiv, pulmonară.

Focarul optim de auscultatie pentru zgomotul I se află în spațiul V intercostal stâng, la intersecția cu linia medioclaviculară. La nivelul acestei arii de proiecție a vârfului inimii, predomină elementul mitral (inima stângă). Tot pentru zgomotul I, dar de origine tricuspidă, focarul optim de auscultatie se află în spațiul V intercostal drept, pe marginea dreaptă a sternului. Intensitatea zgomotului depinde de viteza cu care crește presiunea intraventriculară, în faza izometrică. Creșterea presiunii diastolice sistemice sau pulmonare mărește intensitatea zgomotului (de exemplu, în tahicardie), în timp ce scăderea acestei presiuni determină reducerea intensității (de exemplu, în bradicardie). Volumul sângelui expulzat nu pare să influențeze intensitatea vibrației.

**Zgomotul II** (diastolic) este un zgomot scurt, clar, lovit, care apare la începutul diastolei, imediat după vârful undei T pe ECG, în momentul în care pe înregistrarea presiunii aortice se înregistrează accidentul di-crot. Are o durată de 0,025—0,050 s și o frecvență de 50—200 Hz. Fonocardiografic este format din 4—5 oscilații, ce pot fi grupate astfel:

— un *grup inițial*, format din câteva oscilații de joasă frecvență (inaudibile), determinate de decelerarea și întoarcerea spre ventricul a fluxului sanguin chiar înaintea închiderii valvulelor sigmoide;

— un *grup principal* (vezi fig. 144 B), generat de închiderea și tensionarea bruscă a valvulelor sigmoide, care determină frânarea bruscă a coloanei de sânge dirijate spre ventricul. Aceste vibrații se transmit prin inelele valvulare și mușchiul ventricular.

Focarul optim de auscultatie pentru zgomotul II se află în spațiul II intercostal drept (aortă) și stâng (pulmonară), chiar lângă marginea corespunzătoare a sternului. Zgomotul II aortic precedă de obicei cu puțin zgomotul II pulmonar. Acest decalaj este accentuat în inspirul profund, când întoarcerea venoasă crescută prelungeste durata eiecției sângelui din ventriculul drept. În expir, situația se inversează. Creșterea efluxului venos din teritoriul pulmonar prelungeste evacuarea ventriculului stâng. Intensitatea zgomotului II crește odată cu creșterea presiunii arteriale sistemice sau pulmonare.

**Zgomotul III** (diastolic) poate fi ascultat uneori la adulții tineri, ca un sunet slab, ce apare în regiunea apexului, la cca 0,08 s după zgomotul II. Poate fi accentuat prin manevre ce măresc întoarcerea venoasă în atrii (efort fizic, decubit dorsal). Are o durată de 0,03—0,04 s și este

format din 1—4 oscilații, cu frecvență joasă, 50—100 Hz. Apare în momentul deschiderii valvulelor atrio-ventriculare, când sângele ce trece rapid din atrile pline în ventriculele relaxate este brusc decelerat de contactul cu peretele ventricular (vezi fig. 144 C).

**Zgomotul IV** (atrial) este inaudibil la normali, coincide cu sfârșitul undei P pe ECG și unda a pe auriculogramă. Este format din 1—2 oscilații de foarte joasă frecvență (15—20 Hz) și are o durată de 0,02—0,03 s. I s-au descris, prin fonocardiografie intracardiacă, două componente: prima componentă, care coincide cu unda atrială a, își are originea în atrile ce se contractă; a doua componentă apare în ventricule și se datorează fie fluxului sanguin, care accelerat în atrii este brusc decelerat în ventricule, fie inversării gradientului presional atrio-ventricular, la sfârșitul sistolei atriale (închiderea presistolice a valvulelor atrio-ventriculare).

**Modificări ale zgomotelor cardiace.** Alterările fiziologice, dar mai ales de natură patologică, ale activității cardiace pot determina fie modificarea zgomotelor cardiace normale, fie apariția unor zgomote supraadăugate (murmure cardiace). În funcție de caracterul lor stetacustic, murmurile cardiace se pot descrie ca sufluri sau uruituri. Câteva exemplificări pot ilustra aceste aspecte, subliniind importanța lor în diagnostic clinic al afecțiunilor cardiace.

Hipertensiunea arterială, sistemică sau pulmonară, determină creșterea intensității zgomotului I, în focarele respective de auscultatie. Efortul fizic sau anemia gravă determină creșteri ale vitezei de eiecție în artere, putând duce la murmur sau sufluri supraadăugate, ce sunt considerate a fi „funcționale”.

Leziunile valvulare (insuficiența sau stenoza), reprezentând factori de turbulență a fluxului sanguin, generează modificări caracteristice. Stenoza mitrală, de exemplu, modificând curgerea sângelui din atrii în ventricule, determină apariția unui murmur diastolic (uruitură) la vârful inimii. Insuficiența mitrală, permițând întoarcerea unui jet de sânge din ventricule în atrii, determină apariția unui suflu sistolic caracteristic. Cele două manifestări stetacustice se combină, generând manifestările acustice caracteristice bolii mitrale, în care cele două defecte valvulare apar simultan.

### 6.3.3. FENOMENELE VOLUMETRICE ÎN CURSUL REVOLUȚIEI CARDIACE

Fenomenele mecanice din cursul revoluției cardiace determină modificări corelate ale formei și volumului inimii în funcție de presiunile intracavitare și eiecția sângelui (fig. 145). Variațiile volumului cardiac și ale diferitelor dimensiuni în cursul unui ciclu de activitate au fost determinate cu ajutorul cardiografiei extracardiace (utilizând traducătoare mecano-electrice, fixate experimental intracavitar sau pe suprafață), al pletismografiei cardiace și, în fine, prin metodele radiologice neinvazive ale cardioangiografiei cu substanțe de contrast sau ale echocardiografiei.

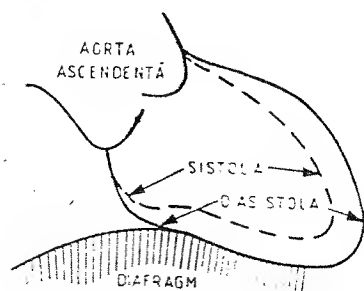


Fig. 145. Conturul ventriculului stâng în sistolă și diastolă (după date cineangiocardiografice).

Cu aceste metode s-au putut determina dimensiunile și volumul ventricular în cursul activității organului (tabelul XVIII).

TABELUL XVIII

Variațiile volumului și dimensiunilor ventriculare în diferite faze ale revoluției cardiace

Fazele revoluției cardiace	Diastolă		Sistolă atrială	Sistolă ventriculară		
	Umplere rapidă	Diastazis		Izometrică	Evacuare rapidă	Evacuare lentă
Volum ventricular	creștere rapidă	constant	creștere ușoară	constant	scădere rapidă	creștere lentă
Diametrul sau circumferința externă	creștere rapidă	constant	practic constant	creștere	scădere	scădere lentă
Lungimea externă	creștere rapidă	constant	practic constant	crește ușor	scădere	scădere lentă
Diametrul intern	creștere rapidă	constant	practic constant	scade	scădere	scădere lentă
Lungimea internă	creștere rapidă	constant	practic constant	crește ușor	scădere redusă	constantă

Aceste date, precum și examenele radiologice au demonstrat faptul că forma inimii devine globuloasă în timpul sistolei izometrice, în timp ce grosimea transversală a mușchiului cardiac crește rapid, atingând un maximum în timpul ejeției ventriculare (20—25%).

**Dilatația cardiacă.** În condiții fiziologice, orice modificare a ejeției cardiace poate determina creșteri moderate ale volumului cardiac, cu efectele inotrop-pozitive ce rezultă din legea Franck-Starling. În condiții patologice, aceste creșteri ale volumului miocardic pot deveni importante și permanente, având efecte negative asupra activității cardiace.

Dilatațiile cardiace acute (consecința unui efort circulator supraliminar etc.) se realizează prin alungirea sarcomerelor, alunecarea longitudinală a fibrelor cardiace unele față de altele și reorganizarea stratificării acestor fibre. Creșterea lungimii sarcomerelor peste lungimea optimă de

2,2  $\mu$ m determină scăderea forței de contracție, în timp ce mărirea suprafeței interne a cavităților determină necesitatea aplicării unei forțe crescute, pentru menținerea regimului presional normal.

**Hipertrofia cardiacă.** Suprasolicitatea mecanică de durată a inimii determină în timp o creștere a masei mușchiului cardiac. Dacă greutatea inimii la normal este de 250—350 g, la atleți și în munca fizică grea se pot atinge greutatea de 500 g (hipertrofie cardiacă „funcțională”). În unele boli cronice se pot atinge greutatea de până la 1 000 g. Hipertrofia cardiacă este rezultatul creșterii dimensiunilor fibrelor miocardice individuale și a cantității de țesut necontractil. Fibrele musculare cardiace din cordul cu hipertrofie prezintă creșteri de diametru și lungime, precum și un număr mai mare de sarcomere, miofibrile și mitocondrii. Vascularizația rămâne normală (raportul fibre/capilare este de 1 : 1), crescând doar lungimea capilarelor. În hipertrofiile accentuate crește și rezistența coronară periferică.

Hipertrofia cardiacă apare ca urmare a creșterii travaliului cardiac, fie prin aflus sanguin crescut (insuficiența valvulară, anemii, efort fizic), fie prin creșterea rezistenței la evacuarea sângelui (stenoze valvulare, hipertensiune sistemică sau pulmonară) și, în fine, în cursul dilatației cardiace. Creșterea consumului energetic cardiac și activarea consecutivă a proceselor metabolice determină probabil activarea sintezei de proteine, ce duce la hipertrofie. Uneori, hipertrofia este însoțită și de hiperplazie (creșterea numărului de fibre miocardice), după cum cordul și-a pierdut complet sau nu capacitatea de diviziune miocitară.

#### 6.4. CONSECINȚELE FUNCȚIONALE ALE ACTIVITĂȚII CARDIACE

Activitatea contractilă ritmică a mușchiului cardiac, reflectată în variațiile presiunii intracavitare și tensiunii pereților cardiaci, determină debitul sanguin cardiac ce este propulsat prin prestarea lucrului mecanic cardiac.

##### 6.4.1. PRESIUNILE INTRACAVITARE ÎN CURSUL REVOLUȚIEI CARDIACE

În dinamica revoluției cardiace, presiunile intracavitare și în teritoriile vasculare corespunzătoare prezintă variații sistolo-diastolice bine determinate (tabelul XIX).

Presiunea intraventriculară dezvoltată de miocard pe unitate de suprafață endocardică (P) se corelează cu tensiunea (forța) dezvoltată circumferențial pe unitate de suprafață transmiodică (T). Această relație poate fi exprimată cantitativ utilizând legea Laplace, care se aplică oricărei membrane distensibile, de formă circulară sau cilindrică:

$$\bar{T} = (\bar{P} \times \bar{r}) / 2 \bar{h} \quad (1) \quad \text{sau} \quad \bar{P} = (\bar{T} \times 2 \bar{h}) / \bar{r} \quad (2)$$

în care  $\bar{T}$  și  $\bar{P}$  sunt valorile medii ale tensiunii și respectiv presiunii,  $\bar{r}$  este raza medie a ventriculului în sistolă, iar  $\bar{h}$  — grosimea peretelui ventricular. Din relația (2) rezultă că presiunea intraventriculară dezvoltată în sistolă va fi cu atât mai mare, cu cât tensiunea peretelui va fi mai mare.

La această tensiune, în afara factorului activ (contractie), mai contribuie distensia pasivă, reprezentată de umplerea diastolică optimă, și rezistența, reprezentată de presiunea arterială. Creșterea grosimii miocardului ( $\bar{h}$ ) și scăderea volumului cavității ( $\bar{r}$ ) vor favoriza de asemenea dezvoltarea unor presiuni intraventriculare mari. Astfel se explică, de exemplu, de ce în dilatația cardiacă pentru menținerea presiunii normale de ejeție este necesară dezvoltarea unei tensiuni crescute. În această situație, viteza de ejeție a sângelui (viteza de scurtare) va fi redusă. În cursul hipertrofiei cardiace la sportivi, creșterea grosimii peretelui miocardic, în condițiile în care presiunea sistolică, tensiunea pereților și raza ventriculului rămân normale, determină, în conformitate cu legea Laplace, o reducere mai accentuată a diametrului ventricular ( $\bar{r}$ ) în cursul sistolei. Astfel se explică creșterea debitului sistolic de repaus, caracteristică stării de antrenament. În schimb, în cazul hipertrofiei cardiace la hipertensivi, îngroșarea peretelui se însoțește de o tensiune parietală crescută, ca urmare a presiunii arteriale sistolice crescute. În aceste condiții, diametrul cavității ventriculare scade foarte puțin în cursul sistolei, iar debitul sistolic nu se modifică, sau chiar se reduce.

TABELUL XIX

Valorile presiunilor sistolo-diastolice intracardiace  
și în unele teritorii vasculare (mmHg)

	Sistolă	Diastolă
Atriul drept	4—6	±2
Ventriculul drept	22—30	0—2
Artera pulmonară	22—30	7—12
Capilare pulmonare	8—12	4—8
Atriul stâng	6—8	0—2
Ventriculul stâng	120—140	0—2
Aortă	120—140	70—90

#### 6.4.2. DEBITUL CARDIAC

Fiecare sistolă ventriculară propulsează în artera aortă și, respectiv, în pulmonară câte 60—70 ml de sânge (debit sistolic sau volum bătaie). La un ritm sinusal normal, de cca 70 bătăi/minut, inima va expulza pe minut un volum de 5—6 litri de sânge, atât în marca, cât și în mica circulație. Debitul cardiac (minut-volumul) va fi, prin urmare, produsul

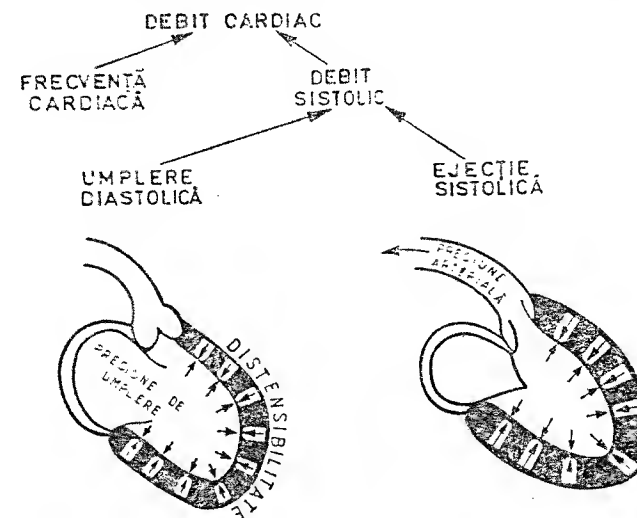


Fig. 146. Factorii determinanți ai volumului bătaie.

volum bătaie  $\times$  frecvență cardiacă/minut și va depinde direct de cei doi termeni ai relației. Creșterile, în limite fiziologice, ale frecvenței cardiace, vor determina creșteri de debit cardiac, iar scăderile vor acționa în sens invers. La rândul său, debitul sistolic va fi condiționat de umplerea diastolică a ventriculului și de ejeția sistolică a sângelui. Umplerea sistolică crescută determină mărirea debitului sistolic și, prin aceasta, a debitului cardiac. Umplerea diastolică depinde pe de o parte de presiunea de umplere, determinată de întoarcerea venoasă și volumul sângelui restant din sistola precedentă (presarcină). Pe de altă parte, umplerea ventriculului este condiționată și de complianța (distensibilitatea) peretelui ventricular (fig. 146). Creșterea întoarcerii venoase (efort fizic) sau creșterea volumului sângelui restant (postsarcină) ce ridică umplerea diastolică măresc debitul cardiac. În schimb, scăderea umplerii diastolice prin reducerea complianței peretelui (scleroză miocardică, pericardită, expir) determină scăderi ale debitului cardiac. Ejeția sistolică, direct proporțională cu debitul cardiac, este influențată de postsarcină, contractilitatea miocardului și rezistența periferică (presiunea arterială) care i se opune. Rolurile presarcinii, postsarcinii și rezistenței periferice sunt prezentate în figura următoare (fig. 147).

**Determinarea debitului cardiac.** În condiții experimentale, determinările de debit cardiac se pot realiza cu ajutorul unor debitmetre de diferite tipuri.

Pentru determinarea debitului cardiac mediu în aortă, se utilizează: rotametre (cu flotor, deplasat de fluxul sanguin); turbinometre (microtur-

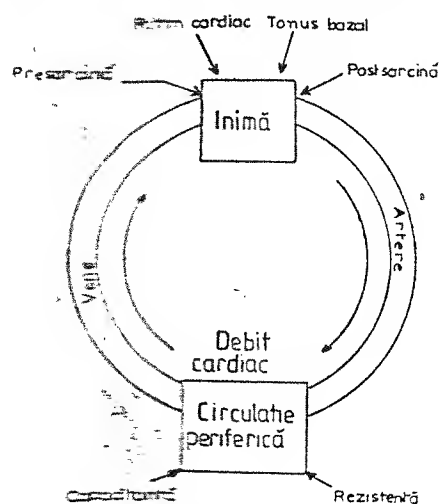


Fig. 147. Rolul presiunii, postsarcinii și rezistenței periferice.

plasarea intraoperatorie a sistemului, în imediat contact cu vasul de sânge. Doar debitmetrul electromagnetic a putut fi folosit la om cu titlu de excepție.

Necesitatea determinării în condiții clinice a debitului cardiac la om a determinat utilizarea unei game largi de tehnici:

a) *Metoda directă de dozare a gazelor respiratorii* se bazează pe principiul Fick (1882), care permite aprecierea volumului mediu de sânge ce traversează un organ sau o regiune, în care o substanță transportată este cedată sau captată. Debitul sanguin (D.S.) va fi egal cu debitul pierderii sau captării de substanță ( $Q_s$  ml/min), raportat la diferența arterio-venoză a concentrației substanței (Dif. A-V).

$$D.S. (ml/min) = \frac{Q_s (ml/min)}{Dif. A-V (ml/100 ml sânge)} \quad (1)$$

În mod obișnuit, se determină debitul sanguin în teritoriul pulmonar, utilizând ca substanță indicatoare oxigenul captat din aerul inspirat. În acest caz relația de mai sus devine:

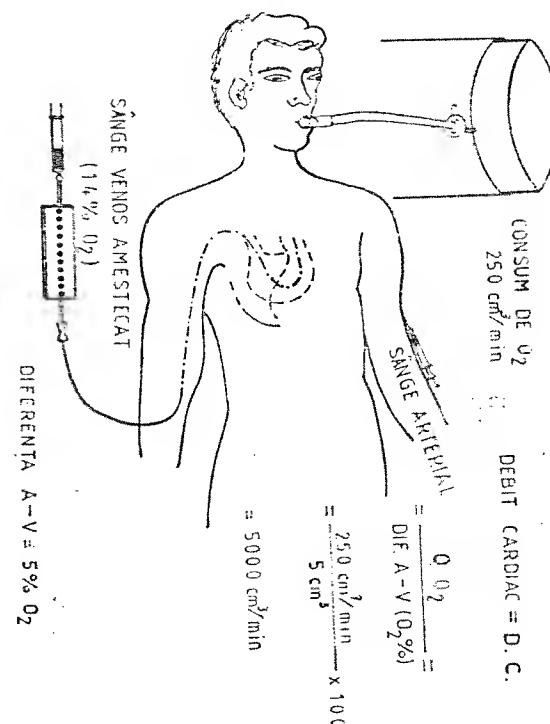
$$D.C. = \frac{QO_2}{Dif. A-V (O_2\%)} \quad (2)$$

în care D.C. este debitul cardiac al inimii drepte,  $QO_2$  este consumul de  $O_2$  pe minut, determinat spiografic sau chimic în aerul expirat, recoltat în sacul Douglas, iar Dif. A-V se referă la creșterea concentrației de  $O_2$  (1%) după traversarea teritoriului pulmonar. Concentrația oxigenului în afluentul pulmonar fiind practic egală cu cea a sângelui arte-

bină care, antrenată de sânge, generează un semnal electric) sau termistromuhr (termocuplu care măsoară disiparea energiei termice de către fluxul sanguin).

Pentru determinarea variațiilor fizice de flux (sistolo-diastolice) se utilizează: debitmetrul de presiune diferențială (care măsoară căderea de presiune după trecerea printr-un orificiu calibrat); debitmetrul cu pendul (care măsoară mecano-electric deplasarea unui pendul, a unui fir de păr sau metalic, sub acțiunea fluxului sanguin); debitmetrul cu ultrasunete (bazat pe principiul sonarului); debitmetrul electromagnetic (care măsoară curentul indus de sângele care se deplasează într-un câmp magnetic). Aceste metode presupun întreruperea integrității vaselor sau, cel puțin,

Fig. 148. Determinarea debitului cardiac cu ajutorul metodei Fick directe.



rial, determinarea sa se realizează prin oximetria unei probe recoltate din artera radială. În schimb, concentrația  $O_2\%$  în artera pulmonară nu poate fi aflată decât prin dozarea în sângele venos amestecat, recoltat prin cateterism cardiac din ventriculul drept sau chiar din artera pulmonară. Cele două recoltări trebuie realizate simultan, pacientul aflându-se în condiții de echilibru (*steady-state*) metabolic și respirator. În condițiile menționate, la un adult sănătos, în repaus, consumul de  $O_2$  va fi de 250 ml/min, concentrația de  $O_2$  în sângele arterial va fi de 19%, iar în sângele venos amestecat — de 14%, diferența A-V atingând valori de 5%. Înlocuind în relația de mai sus, rezultă că (fig. 148):

$$D.C. = 250 \text{ ml/min} \div 5 \text{ ml} \times 100 = 5000 \text{ ml/min}$$

Utilizarea  $CO_2$  ca indicator pentru această determinare, deși posibilă, nu este indicată, având în vedere faptul că modificări mici de ventilație determină variații mari ale dinamicii acestui gaz, starea de echilibru fiind foarte greu de atins.

Aplicarea cu maximum de acuratețe a metodei directe, bazată pe principiul Fick, permite scăderea limitelor de eroare sub 10%.

b) *Metoda Fick indirectă de dozare a gazelor respiratorii* s-a utilizat în încercarea de a evita dificultatea cateterismului cardiac. Una dintre variante este cea bazată pe dozarea  $\text{CO}_2$  în aerul alveolar. Se determină eliminarea  $\text{CO}_2$  în aerul expirat, iar concentrația gazului în sângele arterial se află determinând presiunea parțială a  $\text{CO}_2$  din aerul alveolar, care se presupune a fi în echilibru cu sângele arterial. Concentrația gazului în sângele venos amestecat se obține făcând pacientul să respire într-un circuit închis, de volum redus. În aceste condiții, după un interval de timp, presiunea parțială a  $\text{CO}_2$  din sângele venos amestecat se va echilibra cu cea din aerul alveolar, care poate fi măsurată. Dificultatea metodei constă în stabilirea exactă a momentului când s-a atins starea de echilibru, care nu trebuie depășită. Tehnica poate da erori mari în stabilirea debitului cardiac.

c) *Metoda Fick indirectă, cu gaze străine organismului*: pacientul inhalează timp de 25 s un amestec de aer atmosferic cu un gaz inert, netoxic și foarte solubil. După intervalul menționat se măsoară cantitatea de gaz captată de plămân din circuit și concentrația sa alveolară. Se presupune că această concentrație este aceeași cu cea din sângele arterial și că recirculația sângelui nu a determinat concentrații semnificative de gaz în sângele venos. În acest mod se obțin toți parametrii necesari calculării debitului cardiac, utilizând principiul Fick. S-au utilizat oxidul nitros ( $\text{N}_2\text{O}$ ), iodura de etil și mai ales acetilena. Cum timpul de circulație (10–18 s) este mult mai redus decât cel necesar echilibrării alveolo-capilare (23–30 s), rezultatele obținute cu această tehnică au în general erori mari, fiind de obicei mai mici decât cele reale.

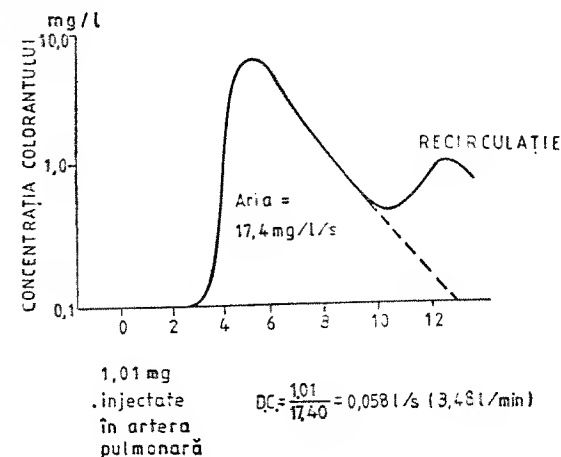
d) *Metoda diluției indicatorilor* se bazează pe principiul Stewart (vezi determinarea volemiei). Conform acestui principiu se poate determina debitul sanguin într-un teritoriu (după injectarea unei cantități cunoscute de substanță indicatoare la intrarea în teritoriu, se urmărește la cealaltă extremitate curba concentrației în funcție de timp).

$$\text{D.C. (l/min)} = \frac{Q \text{ (cant. de substanță injectată în mg)} \times 60}{q \text{ (conc. medie a substanței — mg/l)} \times t \text{ (s)}}$$

Indicatorii utilizați sunt coloranți (albastru Evans, cardiogreen, roșu de Congo) sau substanțe marcate cu izotopi ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{51}\text{Cr}$  etc.). Utilizarea este permisă de îndeplinirea următoarelor condiții: difuzibilitate redusă în afara patului vascular, inocuitate, simplitatea dozării.

Substanța se injectează rapid într-o venă cât mai apropiată de inimă (eventual prin cateter plasat în vena cavă inferioară). Recoltarea la nivelul arterei radiale se începe simultan cu injectarea, realizându-se în fracțiuni cât mai mici și într-o succesiune cât mai rapidă (la o secundă interval, timp de 30–40 s). Se determină concentrația în fiecare probă. Este de dorit ca determinarea concentrației să se facă continuu pe fluxul sanguin derivat printr-un cateter. Pe baza datelor obținute se construiește curba de evoluție a concentrației (fig. 149), până în momentul în care, după 15–20 s (timpul de circulație în repaus), apare o a doua creștere a concentrației (recirculația indicatorului).

Fig. 149 Curba înregistrată prin metoda diluției unui indicator și calculul debitului cardiac în acest caz specific.



Ramul descendent al primei curbe se extrapolează până la 0 și din datele astfel obținute se calculează concentrația medie a indicatorului în sângele efliuent.

e) *Metoda termodiluției*. Se bazează tot pe principiul Stewart. Se injectează în atriul drept un volum cunoscut de ser fiziologic rece sau cald, la o temperatură cunoscută, și se înregistrează curba temperaturii amestecului sânge-ser, cu ajutorul unui termistor plasat în artera pulmonară. Se obține o curbă de diluție completă, fără recirculație, deoarece la o doua trecere a sângelui s-a realizat echilibrarea termică. Debitul cardiac se calculează ca în cazul de mai sus.

f) *Metodele radiologice* permit determinarea angiocardigrafică a diferențelor de contur cardiac în telesistolă, față de telediastolă. Diferențe de 50–60% corespund unui debit cardiac normal de repaus.

g) *Echocardiografia*: această metodă neinvazivă și lipsită de orice risc și disconfort are numeroase aplicații în explorarea funcțională cardiacă. Proiectând un fascicul de ultrasunete, în condiții standardizate de incidență, se înregistrează cu transducători adecvați ecoul — intensitatea, poziția, mișcarea undelor reflectate la interfața diferitelor regiuni de omogenitate diferită (fig. 150).

Se pot determina astfel: volumele ventriculare telediastolic și telesistolic, volumul bătaie și debitul cardiac, viteza medie de scurtare a circumferinței, viteza și masa peretelui ventricular posterior, apariția de lichid în cavitatea pericardică, structura valvulelor și mișcarea lor etc.

h) *Ballistocardiografia* este o metodă de explorare bazată pe înregistrarea mișcării corpului sub acțiunea forțelor de recul generate de contracția cardiacă, eiecția sângelui în artere, propagarea undei pulsatile (fig. 151). Se înregistrează mișcările în lungul axului longitudinal,



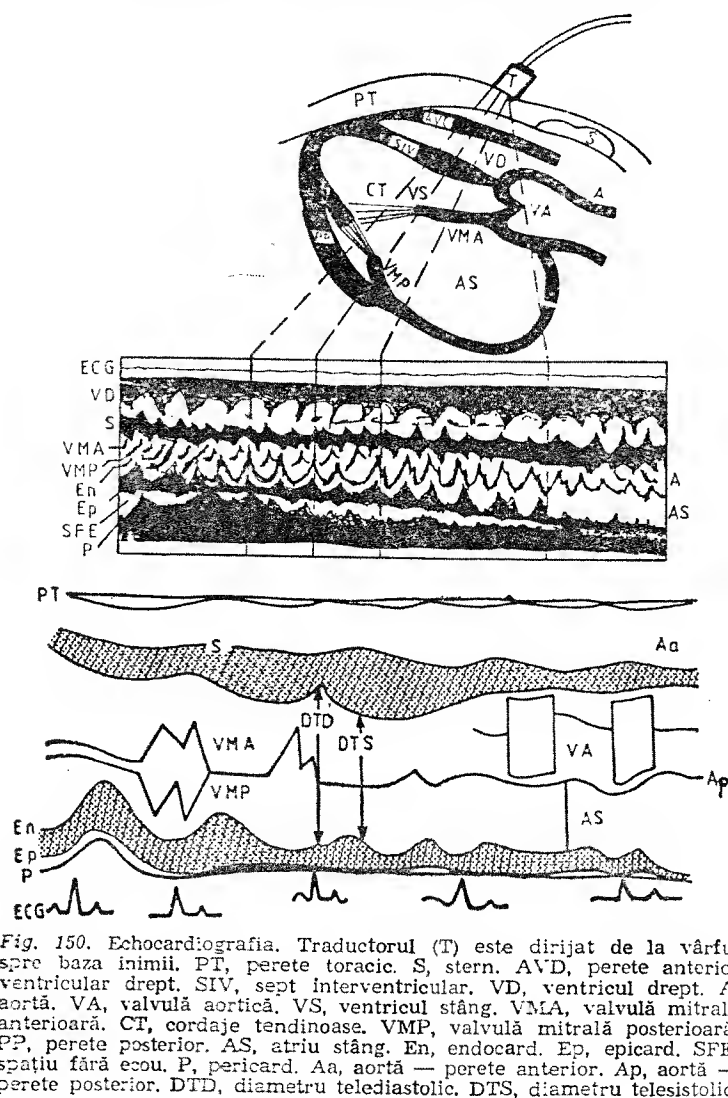


Fig. 150. Echocardiografia. Traductorul (T) este dirijat de la vârful spre baza inimii. PT, perete toracic. S, stern. AVD, perete anterior ventricular drept. SIV, sept interventricular. VD, ventricul drept. A, aortă. VA, valvă aortică. VS, ventricul stâng. VMA, valvă mitrală anterioară. CT, cordaje tendinoase. VMP, valvă mitrală posterioară. PP, perete posterior. AS, atriu stâng. En, endocard. Ep, epicard. SFE, spațiu fără ecou. P, pericard. Aa, aortă — perete anterior. Ap, aortă — perete posterior. DTD, diametru telediastolic. DTS, diametru telesistolic.

la un pacient plasat pe o masă suspendată elastic pe traductori mecano-electrici (cristale piezoelectrice). Cu o amplificare corespunzătoare se înregistrează o serie de unde pozitive (în sens cranial) și negative (în sens caudal), notate cu H, I, J, K, L, M, N. Unda H (pozitivă) reflectă proiec-

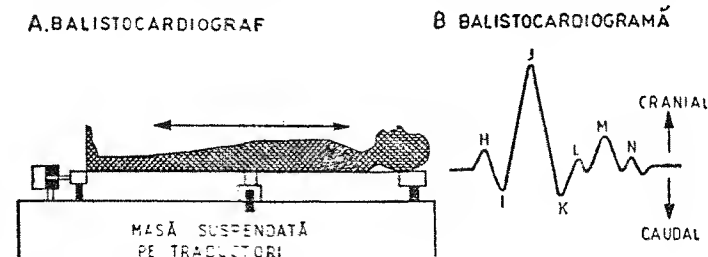


Fig. 151. Balistocardiografia.

ția vârfului în sistola izometrică; unda I (negativă) este expresia ejecției izotonice în arterele mari; unda J (pozitivă) reprezintă rezultanta impactului coloanei de sânge care este decelerată în inimă, aorta ascendentă, artera pulmonară și accelerată în aorta descendentă; unda K (negativă) reflectă impactul sângelui ejectat cu rezistența periferică.

Deși metoda are limitări evidente, a fost posibilă corelarea empirică a diferitelor disfuncții cardiace cu aspecte caracteristice ale înregistrării. Metoda permite printre altele și evaluarea valorilor relative ale debitului cardiac și forței ventriculare.

i) *Metoda determinării debitului sistolic prin analiza curbei de presiune în aortă.* Asemănând aorta cu un cilindru elastic, se poate considera că între volumul de sânge ejectat și presiunea maximă sistolică există o relație de directă proporționalitate. Această relație, care depinde de o serie de caracteristici individuale (capacitatea segmentului vascular, distensibilitatea, rezistența periferică etc.), permite aprecierea volumului bătaie prin înregistrarea oscilației presionale cu catetere plasate în aortă. În medie, se consideră că la o creștere a presiunii de 1 mmHg corespunde un debit sistolic de aproximativ 1 ml sânge/m<sup>2</sup> suprafață corporală.

Valorile debitului cardiac (exprimare, variații). Cum debitul cardiac variază de la un individ la altul în funcție de caracteristicile somatice, condițiile determinării și starea fiziologică, exprimarea în valori absolute nu este suficientă. Se utilizează curent, ca mod de exprimare, indicele cardiac = debit cardiac/m<sup>2</sup> suprafață corporală, a cărei valoare normală este de aproximativ 3,2 l/m<sup>2</sup>. Debitul cardiac se corelează foarte bine cu greutatea subiectului (W) în cadrul unei relații matematice de tipul  $D.C. = W^{0.75}$ . Valorile normale variază între 62 și 65 ml/kg corp. În condiții de repaus, debitul cardiac se corelează strâns și cu volumul sanguin (V.S.) al subiectului. Raportul D.C./V.S., denumit și frecvență de circulație a volumului sanguin, are la normali, în repaus, o valoare de 1/minut. De exemplu, dacă în cazul unui debit cardiac aparent merul determinărilor indică creșterea volumului sanguin (retenție hidrică), atunci frecvența de circulație este scăzută și cordul se poate considera ca fiind insuficient.



Dacă la femei normale debitul cardiac exprimat pe  $m^2$  suprafață (Indicele cardiac) nu diferă față de bărbați, în timpul sarcinii (din luna a 3-a) valorile debitului cardiac cresc, ajungând cu 30—40% mai mari în lunile a 6-a → a 7-a. În luna a 9-a valorile scad spre normal, dar aceste scăderi nu se observă decât în decubit dorsal, probabil datorită comprimării venei cave de către uterul gravid. Creșterea debitului cardiac în sarcină este proporțională cu cea a volemiei și mai mare decât cea a consumului de oxigen (care crește doar cu 10%). Aceste creșteri ale ejeției cardiace se însoțesc de creșteri ale unor debite locale (placental, renal, cutanat).

Debitul cardiac scade treptat, cu  $0,25 \text{ l/m}^2$  pe deceniu, începând de la vârsta adolescenței (când valoarea sa este de  $4,4 \pm 0,4 \text{ l/m}^2$ ). La adulți atinge valoarea de  $3,5 \pm 0,3 \text{ l/m}^2$ , iar la 80 de ani  $2,4 \pm 0,2 \text{ l/m}^2$ .

Determinarea debitului cardiac în poziție ortostatică sau șezând dă valori mai reduse decât în clinostatism (cu 15—30%).

Efortul fizic determină creșteri ale debitului cardiac proporționale cu cele ale consumului de oxigen. Debitul cardiac crește cu 5—6 litri de sânge pentru fiecare litru de oxigen consumat suplimentar, putând atinge valori maxime de cca 30 l/minut în eforturi deosebit de intense. În decubit dorsal, efortul fizic determină creșterea debitului cardiac exclusiv prin creșterea frecvenței, debitul sistolic rămânând practic neschimbat. În poziția șezând și în ortostatism, volumul sistolic este mai redus în repaus, iar efortul fizic determină creșterea sa puternică, urmată de o stabilizare la niveluri maxime, apropiate de cele din cazul decubitului dorsal. Creșterea temperaturii centrale mărește debitul cardiac în funcție de tipul de solicitare termică. În mediu cald (temperatură ambiantă peste  $40^\circ\text{C}$ ) și umed (umiditate relativă peste 80%) s-au observat creșteri ale debitului cardiac de repaus la 20 l/min. Creșteri de 30—40% ale debitului cardiac apar și în cazul digestiei.

Stările de anxietate, cum sunt cele observate în expunerea subiecților la condițiile de laborator și spital, determină de asemenea creșteri ale debitului cardiac (însoțit de hiperventilație și alcaloză).

Debitul cardiac crește în stări patologice, cum ar fi hipertiroidia (creșteri ale consumului de oxigen) sau febră (hipertermie). În somn se produc scăderi cu 10—20% ale debitului sistolic. Astfel de scăderi se vor produce și în situații patologice (de exemplu: insuficiența cardiacă).

#### 6.4.3. LUCRUL MECANIC AL INIMII

Prin activitatea sa contractilă, inima prestează un lucru mecanic — parametru important în aprecierea capacității funcționale a organului. Se consideră că inima prestează două tipuri de lucru mecanic: extern și intern.

Lucrul mecanic cardiac extern (efectiv, total) reprezintă lucrul mecanic prestat de inimă pentru a propulsa volumul sistolic sanguin împotriva presiunii din artere.

Lucrul mecanic = debitul sistolic  $\times$  presiunea medie de ejeție.

În cazul ventriculului stâng, pentru un debit sistolic de 70 ml și o presiune aortică medie de 100 mmHg ( $\frac{120+80}{2}$ ), lucrul mecanic sistolic va fi:

$L \text{ sig.} = 70 \text{ ml} \times 100 \text{ mmHg} = 70 \text{ ml} (100 \times 3,6) \text{ mmHg} = 95,2 \text{ gm/sistolă}$ .

În cazul ventriculului drept, unde presiunea medie de ejeție este mai redusă, lucrul mecanic nu va depăși 20—25 gm/sistolă. În aceste condiții, lucrul mecanic sistolic cardiac pentru ambele ventricule va fi de cca 125 gm. La acest lucru mecanic ventricular trebuie să se adauge componenta cinetică (5% — cantitatea de lucru necesară accelerării sângelui în arteră), lucrul mecanic al atrilor (5—8 gm) și lucrul mecanic efectuat pentru deplasări ale sângelui în alte direcții decât cea ortogradă (această valoare poate deveni importantă în situația unor insuficiențe valvulare, când sângele regurgitează în direcție inversă celei normale). Puterea dezvoltată de ventricul (lucrul mecanic/timp) va fi egală, pe minut, cu produsul: lucru mecanic sistolic  $\times$  frecvență cardiacă. În 24 de ore inima va presta 12 000 kgm, în repaus, și 20 000 kgm, în efort.

Lucrul mecanic cardiac intern reprezintă acea cantitate de lucru mecanic necesar depășirii inerției elementelor elastice în serie cu elementele contractile și dezvoltării tensiunii în acestea din urmă. Nu a fost cuantificat până în prezent.

Randamentul cardiac. Din cantitatea totală de energie consumată în cursul activității cardiace, doar o parte se exteriorizează sub formă de energie calorică. Exprimând consumul energetic al miocardului sub forma consumului de oxigen ( $\text{QO}_2$ ), rezultă că:

Randamentul cardiac (%) = lucrul mecanic /  $\text{QO}_2$ .

În condiții normale, randamentul cardiac variază între 10—20%. Creșterea lucrului mecanic prin creșterea volumului sistolic (efort fizic ritmic la sportivi) se însoțește de un randament crescut (30—40%). În schimb, creșterea lucrului mecanic pe seama creșterii presiunii medii de ejeție (hipertensiune arterială) duce la scăderi marcate ale randamentului.

#### 6.5. FENOMENELE ELECTRICE ALE ACTIVITĂȚII CARDIACE. ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

Fenomenele electrice din cursul activității cardiace precedă în general cu 0,02 s fenomenele mecanice pe care le declanșează. Înregistrarea și urmărirea acestor fenomene aduc informații vitale cu privire la geneza, propagarea și desfășurarea activității cardiace.

Electrocardiograma reprezintă înregistrarea (de obicei la suprafața corpului) a variațiilor de potențial ale vectorului rezultat din sumarea momentană, simultană și spațială a fenomenelor electrice de depolarizare și repolarizare a ansamblului de fibre miocardice în cursul unei revoluții cardiace.

În funcție de zona de plasare a electrozilor de culegere, metodele electrocardiografice pot fi directe sau indirecte. Metodele directe presupun contactul nemijlocit cu țesutul cardiac și sunt relativ puțin folosite în practica clinică. Din această categorie fac parte: electrocardiograma (electrograma) de suprafață, cu electrozi plasați direct pe suprafața inimii; electrocardiograma intracardiacă, în care electrozii sunt plasați intracavitar, prin cateterism; electrocardiografia intracelulară care, practică cu microelectrozi, înregistrează potențialul de acțiune transmembranar. Metoda indirectă, utilizând electrozi distanțați de inimă (la suprafața corpului), se folosește curent în practica clinică și va constitui obiectul principal al discuțiilor ce urmează.

Electrocardiograma (ECG) se înregistrează în principiu cu ajutorul electrocardiografelor formate dintr-un sistem de preluare a semnalului electric (electrozi), un sistem de filtrare-amplificare a semnalului preluat și un sistem de redare-înregistrare, utilizând osciloscopice catodice și/sau înregistratoare potențiometrice pe hârtie.

Prima electrocardiogramă a fost obținută în 1887 de Waller, cu ajutorul unui electrometru capilar. Bazele electrocardiografiei moderne au fost puse încă în 1903 de Einthoven, prin introducerea în practică a galvanometrului cu coardă, utilizat curent până la înlocuirea sa cu oscilografii cu amplificatori, în 1930.

#### 6.5.1. PRINCIPIUL ELECTROCARDIOGRAFIEI

Electrocardiografia este posibilă datorită faptului că organismul se comportă ca un volum-conductor, în interiorul căruia se află o sursă de potențial variabil (mușchiul cardiac), ce generează un câmp electric variabil, care poate fi înregistrat cu electrozi plasați la suprafață (fig. 152).

Activitatea electrică a mușchiului cardiac își are originea în fenomenele electrice de depolarizare și repolarizare membranară ale fibrelor musculare cardiace. Se poate considera că, în orice moment al activității sale, miocardul este format din două categorii de fibre: (a) fibre depolarizate, a căror suprafață este electronegativă și (b) fibre neactivate, a căror polaritate membranară de repaus, a căror suprafață este electro-

pozitivă. Diferențele de potențial dintre cele două categorii de țesut se sumează complex, putând fi înregistrate pe suprafața inimii. Mai mult, ele se propagă electrotonic prin țesuturi și lichide, ajungând la periferia organismului, unde, deși atenuate, se pot înregistra, formând ECG. Modificările de polaritate din cursul potențialului de acțiune al fibrelor miocardice reprezintă prin urmare cauza undelor înregistrate pe ECG. Acest fapt este demonstrat și de corespondența observată experimental, dintre evoluția potențialului de acțiune înregistrat cu microelectrozi intracelulari în

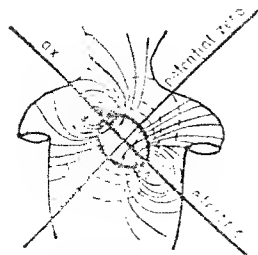


Fig. 152. Câmpul electric cardiac după Jouve, 1954).

fibrelor ventriculare și evoluția ECG înregistrată simultan pe suprafața aceluiasi ventricul (fig. 153). Se observă că depolarizarea rapidă (faza 0) corespunde complexului rapid QRS, iar platoul (faza 2) și repolarizarea (faza 3) corespund segmentului ST și undei T pe ECG. Trebuie subliniat, cu riscul repetării, faptul că, deși legate cauzal, cele două fenomene au mecanisme diferite. Potențialul de acțiune este un fenomen transmembranar celular, în timp ce ECG este sumarea diferențelor de potențial dintre suprafețele celulelor polarizate și ale celor depolarizate.

**Dipolul electric cardiac.** Într-un mediu conductor, în care s-a creat o diferență de potențial, există două puncte de sarcină electrică opuse cu diferența de potențial maximă, fiecare generând câte un câmp tridimensional de forțe electrice de sens opus (+ și -). Ansamblul astfel format se numește dipol electric.

Și în cursul activității cardiace, propagarea unei de excitație din aproape în aproape face ca în fiecare moment să coexiste, în condiții de proximitate, fibre depolarizate (electronegative) și fibre polarizate (electropozitive), alcătuind tot atâția dipoli microscopici individuali. Sumarea acestor dipoli parțiali determină apariția unui dipol unic momentan, format din ansamblul fibrelor depolarizate în momentul respectiv, în opoziție cu ansamblul fibrelor polarizate în același moment. Se poate considera, prin urmare, că fiecare moment al activității cardiace este caracterizat printr-un dipol unic momentan, generator al unui câmp electric caracteristic.

Orice dipol în general, și cel cardiac în mod special, are o serie de caracteristici bine stabilite, care, într-o succintă enumerare, sunt următoarele (fig. 154):

- **centrul electric**, reprezentat de cele două puncte de sarcină maximă și opusă ce creează câmpul electric;
- **axul dipolului**, reprezentat de linia ce unește cele două puncte ale centrului electric și pe direcția căreia se exercită diferența de potențial maximă;
- **liniile izo-(echi)potențiale** sunt liniile sau, mai exact, sferile concentrice ce unesc punctele care în fiecare câmp electric au potențiale

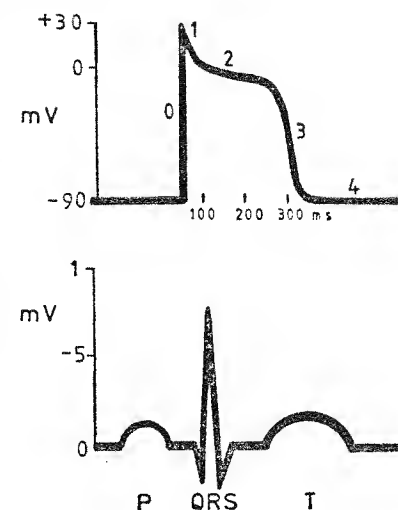


Fig. 153. Corespondența dintre traseul ECG (jos) și înregistrarea cu microelectrozi intracelulari a potențialului de acțiune într-o fibră miocardică ventriculară.

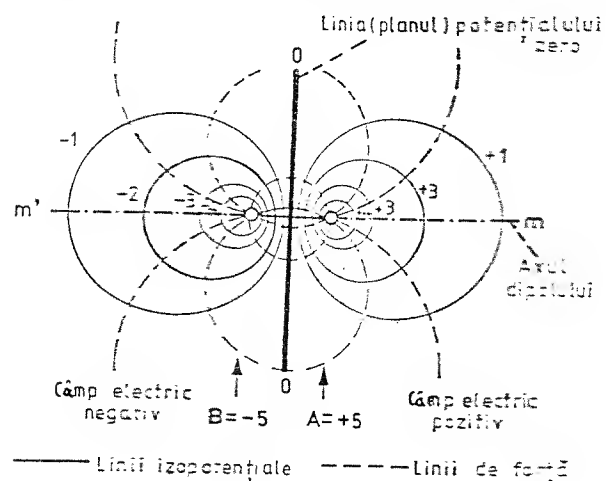


Fig. 154. Reprezentare schematică a unui dipol electric.

egale; valoarea potențialului scade odată cu creșterea distanței față de centrul electric;

— liniile de forță, perpendiculare pe liniile izopotențiale, indică sensul exercitării forței electromotoare în câmpul electric;

— linia (planul) de potențial zero, perpendiculară pe axul dipolului la jumătatea distanței dintre cele două puncte, reprezintă ansamblul punctelor de potențial zero și separă cele două câmpuri electrice.

**Reprezentarea dipolului electric. Vectori electrici.** Dipolul unic momentan cardiac, rezultat prin sumarea diferențelor de potențial miocardice instantanee, se caracterizează prin direcție (direcția aplicării forței electromotoare maxime, generată de diferența maximă de potențial), mărime (valoarea diferenței de potențial maxime sumate) și sens (sensul de aplicare a diferenței de potențial maxime de la — spre +). Aceste caracteristici pot fi reprezentate printr-un vector momentan global (fig. 155).

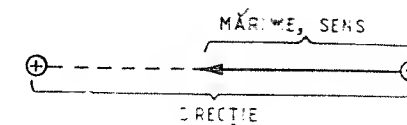
În cursul activității cardiace, numărul, dispoziția și orientarea dipolilor variază continuu. Această variație poate fi reprezentată de un vector global cardiac, ce variază continuu ca sens, mărime și direcție. Înregistrarea variațiilor vectorului electric global cardiac formează ECG.

Înțelegerea acestui fapt are la bază experimente simple (Craib, 1927), care au demonstrat faptul că deplasarea unei de excitație de-a lungul unui fragment de miocard, scufundat în ser fiziologic, poate fi cel mai bine asemănată cu migrarea unui dipol în lungul fragmentului (fig. 156).

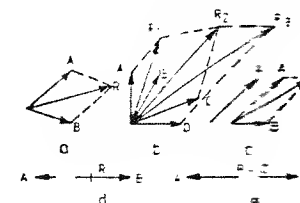
Chiar în modelele foarte simple de înregistrare a activității electrice a unui fragment de țesut scufundat într-un lichid fiziologic, aspectul înregistrării variază în funcție de plasarea electrozilor. Aceste diferențe

Fig. 155. Reprezentare vectorială.

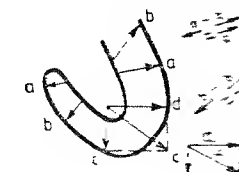
### CARACTERISTICILE UNUI VECTOR



### SUMAREA VECTORILOR MOMENTANI



### SUMAREA VECTORILOR MOMENTANI ÎN CORD



sunt și mai evidente în cazul cordului *in situ*. Aspectul ECG variază în funcție de modul de culegere al potențialelor propagate (derivația ECG).

În electrocardiografie se utilizează două tipuri de derivații:

1. **derivațiile bipolare**, în care cei doi electrozi de culegere, unul pozitiv (explorator) și altul negativ (de referință), culeg diferențe de potențial dintre două puncte ale câmpului electric cardiac (în plan frontal);

2. **derivațiile unipolare**, în care electrodul pozitiv (explorator) măsoară diferența dintre potențialul punctului de culegere din câmpul electric cardiac și potențialul electrodului negativ (de referință), care este menținut la o valoare stabilă și cât mai apropiată de zero.

1. **Derivațiile standard bipolare ale membrilor** (fig. 157) au fost introduse în practica ECG de Einthoven (1908) sub denumirea de derivații I, II și III.

Derivația I, braț drept (—) → braț stâng (+), măsoară diferența dintre potențialul brațului stâng (VL) și cel al brațului drept (VR):  $D I = VL - VR$ .

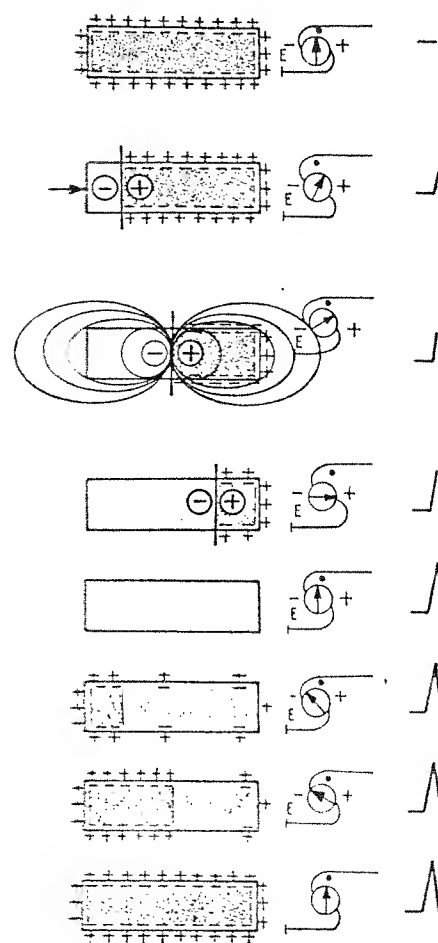


Fig. 156. Depolarizarea și repolarizarea unui fragment de miocard inclus într-un volum conductor. Electroful (E) este conectat la polul pozitiv al unui galvanometru. Deplasarea dipolului determină înregistrarea reprezentată.

Derivația II, braț drept (+) → gamba stângă (—), măsoară diferența dintre potențialul gambei stângi (VF) și cel al brațului drept (VR):  $D II = VF - VR$ .

Derivația III, braț stâng (+) → gamba stângă (—), măsoară diferența dintre potențialul gambei stângi (VF) și cel al brațului stâng (VL):  $D III = VF - VL$ .

Polaritatea electrozilor a fost astfel stabilită de Einthoven încât, în cazul în care câmpul pozitiv al dipolului cardiac cuprinde umărul stâng, să producă o deflexiune pozitivă în derivația I, iar, dacă se orientează spre membrul inferior stâng, să producă o deflexiune pozitivă în deriva-

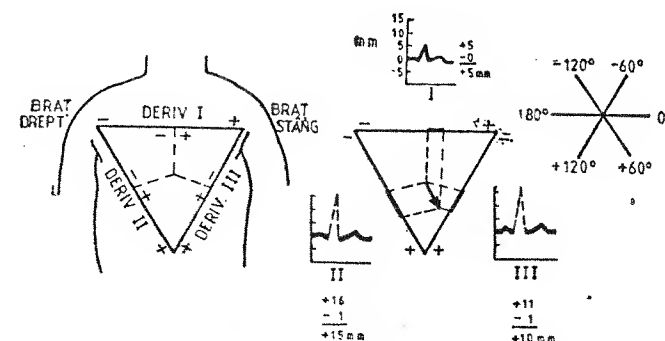


Fig. 157. Triunghiul Einthoven și proiecția vectorului cardiac principal pe axele derivațiilor. Sunt reprezentate complexe ECG înregistrate în cele trei derivații. Sumarea unelor pozitive și negative permite reconstituirea vectorului. Sistemul triaxial Bayley este reprezentat în dreapta.

țiile II și III. Cu alte cuvinte, derivațiile standard sunt astfel orientate, încât depolarizarea ventriculară să producă la normali o deflexiune pozitivă în toate derivațiile.

În circuitul închis reprezentat de cele trei derivații standard, se poate aplica legea a II-a a circuitelor (Kirchhoff), care în circuitul Einthoven devine  $I - II + III = 0$  sau  $II = I + III$ . Deci, diferența de potențial în derivația a II-a este egală cu suma potențialelor înregistrate simultan în celelalte derivații (regula Einthoven).

Circuitul electric reprezentat de ansamblul inimă-organism, prin care se transmit fenomenele electrice cardiace la suprafața corpului, este extrem de complex. Această complexitate se datorează faptului că sarcinile generate se deplasează prin inimă într-un mod spațial și temporal intricat, conductibilitatea electrică a diverselor țesuturi este neuniformă, iar distanțele dintre electrozi și inimă sunt variabile. Einthoven (1913) a propus un circuit echivalent, simplificat, care să reprezinte această complexitate. Acest circuit, cunoscut sub denumirea de triunghiul Einthoven, a devenit baza teoriei derivațiilor, fiind utilizat și astăzi. Folosirea sa presupune câteva aproximări fizice și geometrice, cum ar fi:

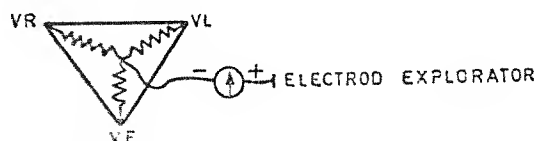
1. rădăcina membrilor: superior drept și stâng și inferior stâng, constituie vârfurile unui triunghi echilateral;
2. activitatea electrică a inimii în orice moment poate fi reprezentată printr-un vector cu baza în centrul triunghiului;
3. inima și membrele se află în același plan frontal, care ar împărți corpul în două jumătăți egale;
4. conductibilitatea electrică a corpului este omogenă;
5. membrele comportându-se ca niște conductori liniari, plasarea electrozilor la rădăcina lor, sau oriunde pe lungimea liniară, nu aduc diferențe.

Uneori, în locul triunghiului Einthoven se folosește sistemul triaxial Bayley (1943), realizat prin translația laturilor triunghiului Einthoven în centrul acestuia. Sistemul triaxial este utilizat, de exemplu, pentru stabilirea axei electrice a inimii (vezi mai jos).

*Proiecția vectorului momentan cardiac în derivațiile bipolare.* ECG fiind înscriserea continuă a variațiilor vectorului cardiac global în fiecare moment, pe oricare dintre cele trei derivații se înregistrează o diferență de potențial ce corespunde ca amplitudine, direcție și sens proiecției vectorului momentan cardiac pe axa derivației respective (latura corespunzătoare a triunghiului Einthoven). Baza vectorului se proiectează pe centrul laturii, iar vârful vectorului se va proiecta coborând o perpendiculară pe latura respectivă. Mărimea diferenței de potențial înregistrate (mV) va fi egală cu lungimea proiecției de la bază la vârf, iar sensul înregistrării (pozitivă sau negativă) va fi determinat de orientarea vârfului proiecției (spre electrodul pozitiv explorator sau spre electrodul de referință negativ). Aceeași diferență de potențial, generatoare a unui vector momentan unic, va determina în cele trei derivații unde de aspect diferit, în funcție de proiecția pe axa derivațiilor respective. Înregistrările acestor unde pot servi, printr-un procedeu invers, la aflarea mărimii, sensului și direcției vectorului momentan care le-a generat.

2. *Derivațiile unipolare ale membrelor* sunt derivațiile în care electrodul explorator (+) este plasat la nivelul vârfurilor triunghiului Einthoven. Există trei derivații unipolare ale membrelor, în care se măsoară diferența dintre potențialul membrelor: superior drept (VR), stâng (VL), inferior stâng (VF) și potențialul unui electrod de referință. Se pot uti-

#### A. BORNA CENTRALĂ WILSON.



#### B. DERIVAȚIILE UNIPOLARE ALE MEMBRELOR (WILSON).



#### C. DERIVAȚIILE UNIPOLARE AUGMENTATE ALE MEMBRELOR (GOLDBERGER).

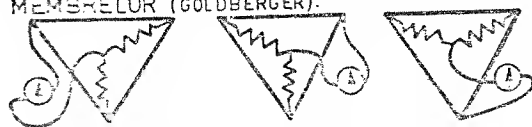


Fig. 158. Derivațiile unipolare ale membrelor.

liza două tipuri de electrozi de referință (indiferenți). Primul tip, denumit și borna centrală Wilson (1934), realizează un potențial de referință de valoare 0 (fig. 158 A, B, C) prin unirea celor trei extremități cu ajutorul unor rezistențe foarte mari (peste 100 Mohm). Conform legii a II-a a circuitelor (Kirchhoff), suma potențialelor absolute, înregistrate la nivelul celor trei extremități, va fi:  $VR + VL + VF = 0$ , rezistențele având rolul de a minimaliza diferențele dintre rezistențele celor trei electrozi aplicați pe tegument. Triunghiul Einthoven, fiind o reprezentare aproximativă a condițiilor reale, potențialul bornei centrale Wilson nu rămâne exact la valoarea 0, prezentând variații suficient de reduse pentru a putea fi neglijate.

Principalul dezavantaj al acestor trei derivații unipolare (VR, VL și VF), având ca electrod indiferent borna centrală Wilson, rămâne amplitudinea relativ mică a deflexiunilor înregistrate. În 1947, Goldberger a observat că potențialul de la nivelul unei extremități poate fi mărit (augmentat) prin simpla deconectare a membrului respectiv din borna centrală Wilson. Astfel, s-au introdus derivațiile unipolare augmentate ale membrelor (aVR, aVL, aVF), în care traseele au aceeași configurație, dar amplitudini de 1,5 ori mai mari. Aceste derivații sunt introduse în toate electrocardiografele moderne. Relațiile algebrice dintre derivațiile unipolare simple și augmentate ale membrelor sunt prezentate mai jos:

$$VR + VL + VF = 0 \quad (1)$$

$$VR = -(VL + VF) \quad (2)$$

$$aVR = VR - 1/2 (VL + VF) \quad (3)$$

$$2aVR = 2VR - (VL + VF) \quad (4)$$

$$\text{substituind din (2)}$$

$$2aVR = 2VR + VR = 3VR \quad (5)$$

$$aVR = 3/2 VR \quad (6)$$

*Proiecția vectorului momentan cardiac în derivațiile unipolare ale membrelor.* În cazul derivațiilor unipolare ale membrelor, axele de proiecție ale vectorului sunt reprezentate de bisectoarele unghiurilor corespunzătoare din triunghiul Einthoven. Baza vectorului se proiectează în

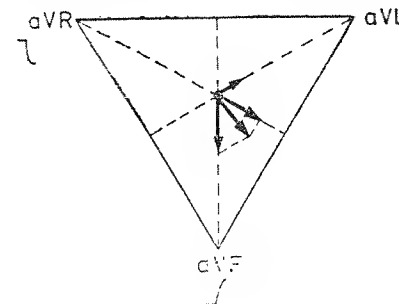


Fig. 159. Proiecția unui vector momentan cardiac pe axele derivațiilor unipolare ale membrelor.

centrul triunghiului (intersecția bisectoarelor), iar vârful se proiectează coborând o perpendiculară pe axa derivației respective (fig. 159). Amplitudinea potențialului este dată de mărimea proiecției vectorului pe axul derivației, iar sensul unde (+ sau -) este dat de orientarea vârfului proiecției. Unda este pozitivă dacă proiecția se orientează cu vârful spre latura opusă derivației în cauză și invers. Amplitudinea potențialului înregistrat de electrodul explorator ( $V_p$  = proiecția vectorului pe axa derivației) va fi egală cu produsul:  $E \times \cos \theta$ , în care  $E$  este amplitudinea vectorului cardiac și  $\theta$  este unghiul dintre vector și axa derivației.

Relațiile algebrice care leagă amplitudinea proiectărilor în derivațiile unipolare cu cele din derivațiile bipolare, așa cum rezultă din geometria triunghiulară Einthoven, sunt prezentate mai jos:

$$I = (VL - VR) \times 2 = (aVL - aVR) \times 3$$

$$II = (VF - VR) \times 2 = (aVF - aVR) \times 3$$

$$III = (VF - VL) \times 2 = (aVF - aVL) \times 3$$

3. Derivațiile unipolare toracale permit înregistrarea variațiilor vectorilor cardiaci în plan orizontal și la distanțe relativ reduse de inimă. Pentru standardizarea acestor derivații, poziția electrozilor se exprimă într-un sistem de referință (grilă), format din linii verticale și orizontale, pe suprafața toracei.

*Linii verticale* se notează cu cifre arabe și sunt următoarele: 1 — sternală dreaptă; 2 — sternală stângă; 3 — parasternală stângă (la 1/2 distanței între 2 și 4); 4 — medioclaviculară stângă (vârf); 5 — axilară stângă anterioară; 6 — axilară stângă; 7 — axilară posterioară stângă; 8 — scapulară (marginea internă și vârful omoplatului stâng); 9 — paravertebrală stângă. La aceste linii se mai adaugă 3r, 4r, 5r și 6r pe hemitoracele drept, într-o poziție simetrică cu cele corespunzătoare de pe hemitoracele stâng (fig. 160).

*Linii orizontale*: linia V începe în spațiul IV intercostal pe liniile verticale 1 și 2 și se continuă în spațiul V intercostal pe liniile verticale 4—9. Liniile  $v'$ ,  $v''$ ,  $v'''$ , paralele cu  $v$ , sunt plasate cu 1, 2 și, respectiv, 3 spații mai sus. Sunt uneori notate cu X, Y și, respectiv, Z.

*Puncte sternale*: se adaugă sistemului de coordonate menționat, se notează cu  $VE_2$ ,  $VE_1$ ,  $VE$ , fiind situate la stânga, la dreapta și, respectiv, în centrul apendicelui xifoid.

În mod curent, în electrocardiografia clinică se utilizează derivațiile  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_4$ ,  $V_5$  și  $V_6$  (derivații precordiale), situate la intersecția liniilor corespunzătoare din sistemul de referință. Aceste derivații explorează activitatea electrică a inimii într-un plan orizontal (fig. 161).

Centrul electric al inimii (originea comună a vectorilor cardiaci) este situat în ventriculul stâng, aproape de septul interventricular. Axa de proiecție a vectorilor, pentru fiecare derivație, va fi dreapta ce unește centrul electric al inimii cu derivația respectivă.

Proiecția vectorilor momentani cardiaci în derivațiile precordiale se realizează după aceleași reguli ca în cazul derivațiilor unipolare ale

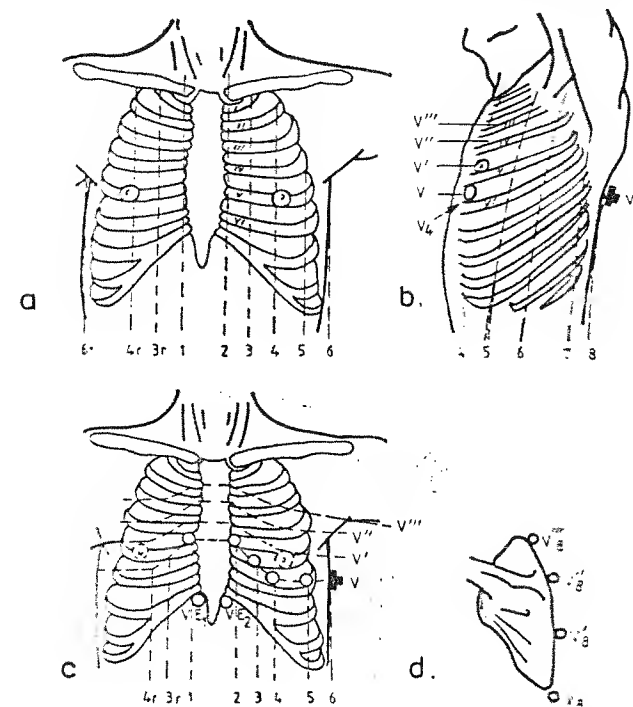


Fig. 159. Reprezentare schematică a sistemului de coordonate utilizat pentru obținerea derivațiilor toracice. Sistemul de linii verticale (a, b), orizontale (c), derivațiile scapulare (d).

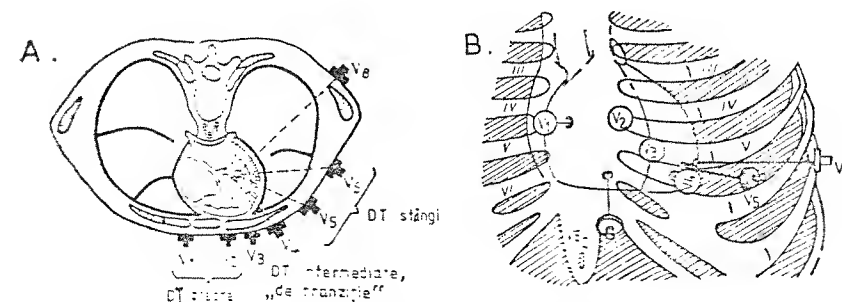


Fig. 161. Derivațiile precordiale. Reprezentarea axelor de înregistrare (A) și a proiecției electrozilor pe diferite segmente ale inimii (B). DT, derivații toracice.



membrelor. Unda înregistrată va fi pozitivă dacă proiecția se dirigează cu vârful spre electrodul explorator. Datorită distanței relativ reduse față de inimă, fiecare electrod va explora predominant porțiunea de miocard cea mai apropiată ( $V_1$ — $V_2$ : partea mijlocie a peretelui anterior al ventriculului drept, fața dreaptă a septului interventricular;  $V_3$ : marginea anterioară a septului interventricular;  $V_4$ : vârful inimii;  $V_5$ — $V_6$ : perețele lateral al ventriculului stâng, lateral și inferior;  $V_7$ — $V_9$ : perețele lateral și posterior al ventriculului stâng).

4. Alte derivații ECG: pentru explorarea aprofundată a unor zone miocardice mai puțin accesibile, se utilizează derivațiile unipolare speciale, cum ar fi cele esofagiene, bronșice etc.

În cazul derivațiilor esofagiene (E), electrodul unipolar este inserat într-un cateter și introdus în esofag până în dreptul zonei cardiace explorate. Derivațiile poartă denumirea distanței existente între nivelul dinților și vârful electrodului explorator.

Derivația  $E_{35}$ , de exemplu, prezintă electrodul de culegere de pe fața posterioară a cordului la 35 cm de nivelul danturii.

#### 6.5.2. ELECTROGENEZA ȘI MORFOLOGIA UNDELOR ECG

În general, traseul ECG este format din unde, segmente și intervale, a căror morfologie variază în funcție de derivație (fig. 162).

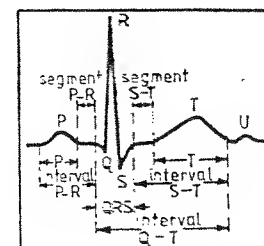
Unde. Pe ECG apar 5 deflexiuni pozitive sau negative ce se succedă în cursul unei revoluții cardiace. Unda P reprezintă sistola electrică atrială și este urmată de o succesiune de patru unde (Q, R, S și T) ce reprezintă sistola electrică ventriculară, cu fazele de depolarizare (complexul QRS) și de repolarizare (unda T).

Segmente. Sunt porțiuni de traseu cuprinse între două unde succesive. Segmentul P—Q (P—R) reprezintă timpul de conducere atrio-ventriculară, segmentul S—T izoelectric corespunde fazei de ejeție ventriculară, iar segmentul T—P corespunde diastolei electrice generale a inimii.

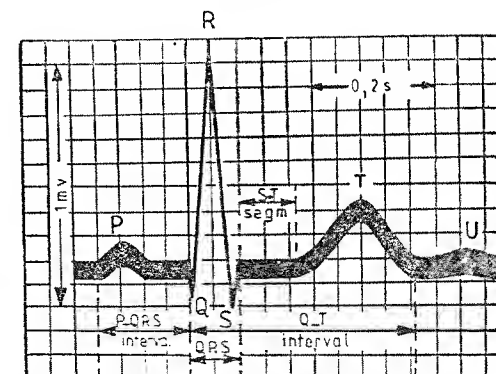
Intervale. Reprezintă durata (distanța) dintre două puncte succesive ale traseului ECG. Intervalul conține de obicei un segment și 1—2 unde. Intervalul P—Q, cuprins între începutul unde P și începutul complexului QRS, reprezintă timpul de conducere sino-ventricular; intervalul Q—T, cuprins între începutul complexului QRS și sfârșitul unde T, reprezintă sistola ventriculară electrică; intervalul P—J, în care J este punctul de joncțiune al complexului QRS cu segmentul S—T, reprezintă depolarizarea din nodulul sinusal, până la momentul depolarizării totale ventriculare; intervalele P—P sau R—P reprezintă durata revoluției cardiace și sunt utilizate pentru determinarea frecvenței cardiace pe ECG.

Unda P reprezintă proiecția în derivația respectivă a vectorului de depolarizare atrială, rezultat din sumarea a doi vectori parțiali: unul precoce (depolarizarea atriului drept) și al doilea ceva mai tardiv (depolarizarea atriului stâng). Vectorul rezultat este paralel cu axul electric

Fig. 162. ECG normală. A



B.



al inimii (orientat în jos, spre stânga și ușor spre înainte) și are amplitudinea redusă, mușchiul atrial fiind subțire.

Durata unde P este de 0,10—0,11 s (cu limita extremă inferioară de 0,08 s). Forma unde P este rotunjită și uneori poate prezenta o ancoșă, dacă asincronismul celor doi vectori parțiali este mai accentuat. Amplitudinea unde P variază între 0,10 și 0,30 mV.

Unda P este pozitivă în derivațiile standard (DI, DII, DIII), este pozitivă și mică în aVL și aVF, negativă în aVR, pozitivă în  $V_1$ — $V_2$  și mai mare decât în  $V_3$ — $V_4$ .

Segmentul P—Q este de obicei izoelectric în toate derivațiile și reprezintă momentul repolarizării atriale, care se manifestă uneori cu o deflexiune negativă Ta (mai ales atunci când segmentul este alungit). Durata segmentului este de aproximativ 0,10 s (timp de conducere atrio-ventriculară).

Intervalul P—Q este format în proporție de 50—60% din unda P și are o durată totală de 0,12—0,20 s (timp cumulat de conducere atrială și A—V). Corespunde manifestărilor electrice auriculare (electroauriculogramă).

Complexul QRS: fiind un ansamblu de unde negative și pozitive generate de depolarizarea ventriculară, este denumit și complexul de

activare (depolarizare) ventriculară. Dacă prima undă a complexului este negativă, ea va fi denumită undă Q. Prima undă pozitivă se numește R, iar prima undă negativă care îi urmează se va denumi S. Următoarele unde pozitive și negative ale complexului vor fi denumite R', r" etc. și, respectiv, S', s". Dacă undele au amplitudine mare, ele se denumesc cu litere mari (Q, R, S), iar dacă amplitudinea lor este redusă, cu litere mici (q, r, s). Utilizând aceste reguli de nomenclatură, complexul de activare poate fi ușor descris din punct de vedere morfologic. Trebuie însă de pe acum menționat faptul că undele astfel denumite nu au o semnificație individuală directă. Reprezentând momente diferite în evoluția vectorului cardiac momentan, aspectul acestor deflexiuni va depinde de proiecția vectorului în axa derivației considerate. De la o derivație la alta, proiecția acestui vector poate fi pozitivă, negativă, amplă, redusă sau chiar nulă, generând unde cu denumirea diferită, dar cu aceeași semnificație.

Progresiunea unei de depolarizare prin ventricul determină un vector electric al cărui sens, direcție și amplitudine variază continuu, repre-

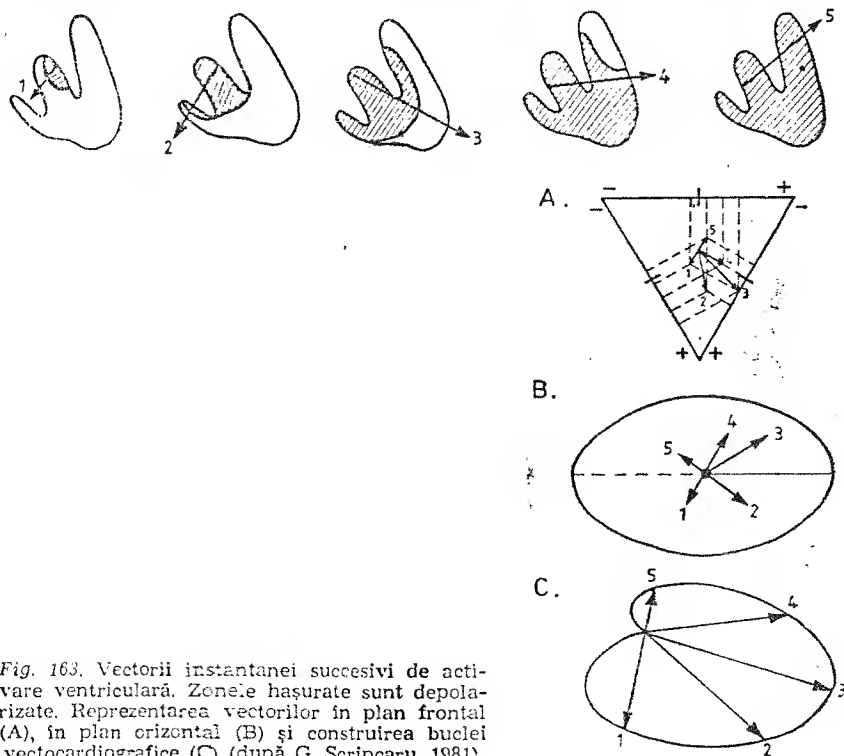


Fig. 163. Vectorii instantanei succesivi de activare ventriculară. Zonele hașurate sunt depolarizate. Reprezentarea vectorilor în plan frontal (A), în plan orizontal (B) și construirea buclei vectocardigrafice (C) (după G. Scripcaru, 1981).

zentând sumarea instantanee și spațială a dipolilor locali. În evoluția acestui vector se descriu cinci momente succesive, reprezentate fiecare printr-un vector instantaneu (fig. 163).

**Vectorul 1** reprezintă depolarizarea asimetrică a septului interventricular, la începutul activării ventriculare, care cuprinde fața stângă a septului, progresând spre dreapta. În plan frontal se proiectează oblic de la stânga spre dreapta și de sus în jos, iar în plan orizontal de la stânga spre dreapta și dinapoi înainte.

**Vectorul 2** reprezintă depolarizarea zonei endocardice a ventriculului drept. Vectorul se proiectează în plan frontal oblic de la stânga la dreapta și de sus în jos, iar în plan orizontal ușor oblic spre stânga și spre înainte.

**Vectorul 3** corespunde momentului depolarizării feței endocardice a ventriculului stâng și a regiunii vârfului. Este orientat în plan frontal de la dreapta la stânga și de sus în jos, iar în plan orizontal spre stânga și înapoi.

**Vectorul 4** este generat de depolarizarea peretelui ventricular stâng (transversal, dinspre endocard spre epicard). În plan frontal este dirijat aproape orizontal spre stânga, iar în plan orizontal spre stânga și înapoi.

**Vectorul 5** este expresia depolarizării ventriculare terminale ce cuprinde porțiunea postero-bazală a ventriculului stâng, porțiunea bazală a septului interventricular și conul arterei pulmonare. Vectorul rezultat este orientat în sus și ușor spre stânga în plan frontal, iar în plan orizontal spre înapoi și ușor spre dreapta.

#### 6.5.2.1. Proiecția vectorilor complexului de activare ventriculară în diferite derivații

**Derivațiile bipolare standard.** În derivația I, aspectul complexului este de obicei qRs, corespondența vectorială fiind următoarea: q = vectorul 1; R = vectorii 2, 3, 4; s = vectorul 5 = 0. În derivațiile II și III complexul este de obicei în forma Rs, în care R = vectorii 1—4, iar s = vectorul 5. Analizând aceste date (fig. 164), se poate afirma că în derivațiile standard, în general, undă Q (când apare) este determinată de depolarizarea asimetrică a septului interventricular, undă R corespunde

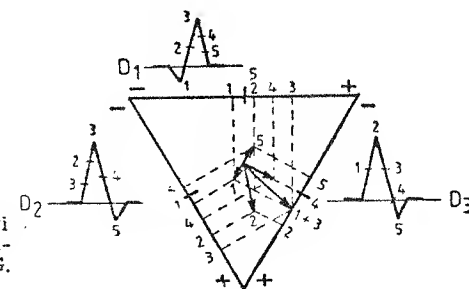


Fig. 164. Proiecția vectorilor succesivi de depolarizare ventriculară pe derivațiile bipolare ale membrilor (după G. Scripcaru, 1981).

depolarizării ventriculare și mai ales a vârfului, iar unda S reprezintă sfârșitul depolarizării ventriculare (mai ales a bazei).

**Derivațiile unipolare ale membrelor.** În aVR aspectul morfologic general este cel al unei ECG inversate: undele P și T sunt negative, iar complexul de activare are forma rSr', în care r corespunde vectorilor 1 și 2, S corespunde vectorilor 3, 4, iar r' vectorului 5. În aVL complexul are forma qR (q = vectorii 1, 2; R = vectorii 3, 4, 5), iar în aVF — forma Rs (R = vectorii 1—4; s = vectorul 5).

**Derivațiile precordiale.** Culeg proiecțiile vectorilor menționați în planul orizontal și în axa derivației respective. Aspectul complexului variază de la V<sub>1</sub> spre V<sub>6</sub>. Unda R, de amplitudine redusă (r) în V<sub>1</sub>, crește treptat spre V<sub>6</sub> (R), iar unda S, de amplitudine maximă în V<sub>1</sub> (S), scade spre V<sub>6</sub> (s). În derivațiile precordiale drepte (V<sub>1</sub>—V<sub>6</sub>), raportul de amplitudine R/S poate atinge valoarea din V<sub>6</sub>, iar în derivațiile stângi (V<sub>3</sub>—V<sub>6</sub>) același raport se inversează, putând atinge valori de 8/1.

În general, ansamblul de unde QRS ce alcătuiește complexul de activare ventriculară are o durată de 0,06—0,10 s (activare rapidă). Amplitudinea sa este de 1—1,5 mV în planul frontal al derivațiilor I—III și aV și de până la 2 mV în derivațiile precordiale.

**Segmentul S—T**, delimitat între sfârșitul undei S și începutul undei T, coincide în timp cu platoul potențialului de acțiune de pe înregistrările simultane cu microelectrozi intracelulari. În această perioadă, mușchiul ventricular, total depolarizat la sfârșitul complexului de depolarizare, realizează ejecția sângelui și începe să se repolarizeze lent. Datorită echilibrului depolarizare—repolarizare, diferențele de potențial se anulează, vectorul de moment este de valoare 0, segmentul S—T fiind izoelectric. Orice denivelare ce depășește 0,1 mV (1 mm în condiții uzuale de amplificare) este considerată patologică.

**Unda T** corespunde repolarizării ventriculare rapide. Cum în fibrele profunde ale miocardului ventricular (subendocardice) depolarizarea este prelungită față de cele superficiale (subepicardice), repolarizarea va începe în zona subepicardică (care s-a depolarizat ultima) și va progresa spre endocard. Această particularitate a miocardului ventricular (repolarizare cu traiect inversat față de mușchiul atrial și cel scheletic) face ca vectorul electric de repolarizare ventriculară să aibă același sens cu vectorul principal de depolarizare (vectorul 3) al complexului QRS (în jos, spre stânga și înapoi). Întârzierea repolarizării în fibrele subendocardice se explică prin particularitățile membranelor ale acestora (constantă de timp diferită a fluxurilor ionice), precum și prin faptul că sunt expuse la stimuli extrinseci suplimentari (presiunea și vâscozitatea sângelui, gradient termic etc.) (fig. 165 A, B).

Fiind proiecția vectorului cu orientarea menționată, unda T este pozitivă în derivațiile standard, aVL și aVF și precordiale. Are o formă rotunjită, asimetrică, cu ramul ascendent prelungit față de cel descendent. Durata undei este de 0,15—0,10 s. Amplitudinea este de 0,2—0,6 mV în derivațiile standard (I—III), unipolare ale membrelor

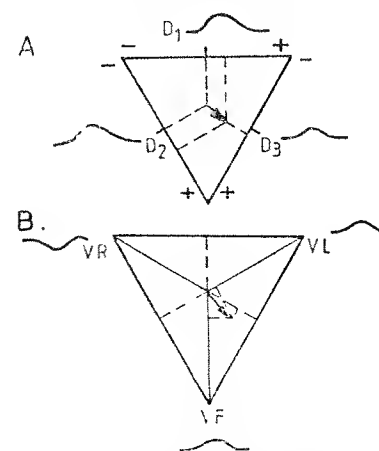


Fig. 165. Proiecția vectorului de repolarizare ventriculară pe derivațiile bipolare (A) și unipolare ale membrelor.

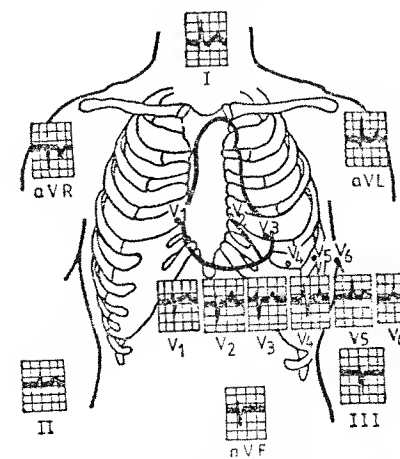


Fig. 166. ECG normală în diferite derivații.

(aV) și precordiale stângi, dar ajunge până la 1 mV în derivațiile precordiale drepte.

**Intervalul Q—T** reprezintă sistola ventriculară electrică (electro-ventriculogramă). Durata sa variază în funcție de frecvența cardiacă. La un puls de 70 bătăi/min, durata Q—T este de 0,33—0,42 s, iar la 90 bătăi/min scade la 0,29—0,37 s. La aceeași frecvență, durata este mai mare la femei decât la bărbați. La o schimbare bruscă a frecvenței cardiace (*pacing*), durata intervalului se modifică la normală abia după minimum 10 revoluții cardiace. Cum această durată este un parametru important în explorarea funcției cardiace, determinarea valorii normale pentru subiectul în cauză are o importanță deosebită. Această determinare se poate calcula fie prin formula de calcul [de exemplu, formula Hegglin, în care  $(Q-T) = 0,39 \times (R-R) \pm 0,04$  s], fie din tabele.

**Unda U** este o undă pozitivă ce apare inconstant după unda T. Are o amplitudine în general mică, cu un maximum de 0,15 mV în V<sub>2</sub>—V<sub>3</sub>. Durata undei este de 0,15—0,22 s. Este datorată unui fenomen de repolarizare tardivă a miocardului ventricular și este mai evidentă la sportivi și persoane cu hipertensiune arterială.

ECG normală în diferite derivații este prezentată în figura 166.

#### 6.5.2.2. Axa electrică a inimii

Axa electrică este vectorul principal rezultat din sumarea vectorilor parțiali multipli ce se succedă într-un ciclu cardiac. Orientarea sa în plan frontal dă informații importante cu privire la starea morfo-funcțională

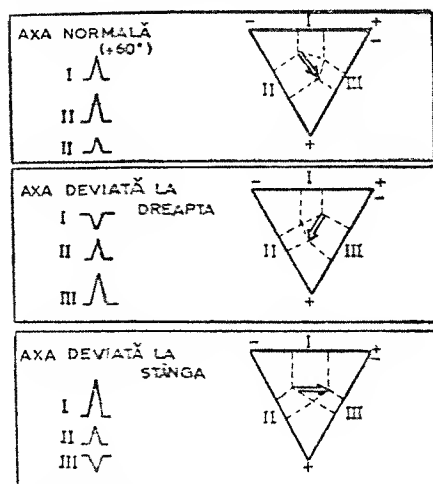
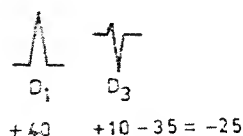
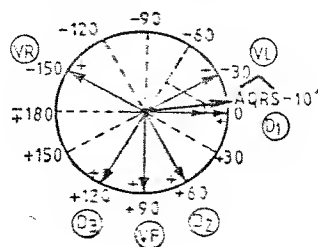


Fig. 167. Derivațiile axei electrice ale inimii.

a elementelor miocardice care participă la depolarizare și repolarizare. Pentru a afla axa electrică a inimii este suficientă, de regulă, determinarea axei QRS. Aceasta se poate realiza în trei moduri, folosind metoda triunghiului echilateral Einthoven, sistemul triaxial al lui Bayley sau sistemul hexaxial al lui Pallaes-Cabrera. Determinarea axei electrice a inimii în funcție de sensul și amplitudinea QRS în derivațiile bipolare este ilustrată în figura 167.

Ca sistem de referință pentru calculul și proiecția axei electrice se utilizează un sistem hexaxial, care combină sistemul triaxial Bayley

Fig. 168. Calculul AQRS plecând de la două derivații standard (D<sub>1</sub> și D<sub>3</sub>) și utilizând sistemul hexaxial. Axa calculată din valorile arbitrare prezentate are o valoare de -10° (pentru fiecare axă de derivație, linia continuă corespunde valorilor pozitive, iar cea punctată — valorilor negative).

pentru derivațiile bipolare cu cele trei axe de proiecție ale derivațiilor aVR, aVL și aVF.

Se calculează de obicei trei axe electrice: AP — rezultând din depolarizarea atrială; AT — rezultând din repolarizarea ventriculară și, cel mai frecvent, AQRS — rezultând din depolarizarea ventriculară. Amplitudinea undelor succesive se adună algebric pentru fiecare derivație și rezultatul se reprezintă pe axa derivației respective. Reprezentările de pe două derivații se sumează geometric, rezultanta reprezentând axa electrică a cărei orientare se exprimă în grade (fig. 168). Se consideră normale axele electrice cuprinse în cadranul 0°+80° al sistemului hexaxial, între +45° și +60°. Axele electrice orientate între 0° și -30° sunt orizontalizate (deviate spre stânga), iar cele între +80° și +110° sunt verticalizate (deviate spre dreapta). Paralelă cu axa anatomică a inimii, axa electrică apare deviată la stânga în cazul obezilor și spre dreapta la longilini.

### 6.5.2.3. Variații fiziologice ale ECG

Traseul ECG nu este identic la normali. El prezintă nenumărate variații posibile ce țin de modul de activare cardiacă, de morfologia subiectului, de poziția inimii în torace. Se descriu astfel:

a) rotații în jurul axului antero-posterior, ce se află în devieri ale axului electric cardiac spre stânga (orizontalizat: sarcină, obezitate, hipertrofie ventriculară stângă la sportivi) sau spre dreapta (verticalizat: cordul în „picătură” la longilini) (fig. 169);

b) rotații în jurul axului longitudinal, ce pot fi rotații orare (S profund în D I, Q profund în D III și deplasarea zonei de tranziție spre stânga, în derivațiile precordiale) și rotații anterioare (Q profund în D I, cu S profund în D III și deplasarea zonei de tranziție spre dreapta, în derivațiile precordiale);

c) rotații în jurul axului transversal cu bascularea vârfului spre înainte (în care apar unde Q profunde în D I, II și III) și cu bascularea vârfului spre înapoi (cu unde S profunde în D I, II, III).

Modificări fiziologice apar și pe ECG al nou-născuților (tahicardie sinusală de 120—140/min, preponderență ventriculară dreaptă, cu devierea axului electric spre dreapta la +100°, rotație orară și unde T negative în precordialele drepte).

### 6.5.2.4. Modificări patologice ale ECG

Faptul că practic nu există manifestare patologică la nivelul cardiac fără răsunet electrocardiografic a făcut din această metodă cel mai sigur și mai utilizat mijloc paraclinic de investigare cardiologică. Cum analiza ECG patologice își are locul în tratatele de specialitate, în cele de față ne vom limita doar la o discuție cu caracter exemplificativ.

Tulburări de irigație coronariană. Reducerea irigației într-un teritoriu din miocard determină, în funcție de gradul ocuziei și duratei, tulburări inițiale de ischemie, urmate de leziunea fibrelor miocardice

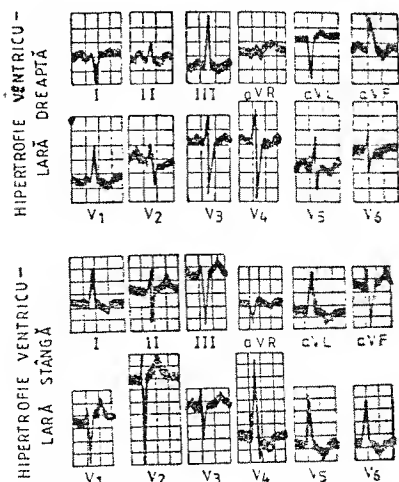


Fig. 169. ECG în hipertrofia ventriculă.

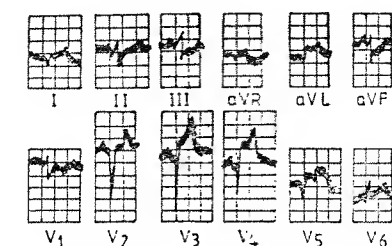


Fig. 170. ECG în infarctul miocardic anterior acut (după Brobeck, 1984).

și, în final, de necroza țesutului cardiac (fig. 170); în cazul ventriculului, ischemia, determinând creșterea permeabilității membranare a fibrelor interesate, duce la o prelungire a duratei depolarizării subepicardice. Din acest motiv, sensul vectorului de repolarizare este inversat și apare o undă T negativă. Leziunea fibrelor, determinând o depolarizare permanentă a acestora, duce la apariția unei diferențe de potențial permanente, de repaus, între zona lezată și zonele de miocard normal. În aceste condiții apare așa-zisul „curent de leziune”, linia de bază a ECG fiind deplasată sub nivelul normal. După ce depolarizarea a cuprins și zona lezată, repolarizarea se va face inițial doar până la nivelul normal, dând aspectul supradenivelat segmentului S—T.

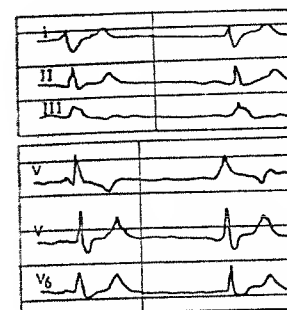
Abia după acest moment, potențialul revine la valorile subnormale, determinate de curentul de leziune. În cazul în care zona lezată nu se poate depolariza complet, atunci supradenivelarea S—T este atât de accentuată încât continuă în platou unda R (unda Pardee). În necroză, țesutul miocardic interesat devine inert din punct de vedere electric și conduce pasiv spre suprafață (infarct transmural) un complex QRS total inversat (așa cum apare în zona endocardică). În infarctul acut trei zone coexistă. Necroza centrală este înconjurată de o zonă de leziune, care la rândul său este circumscrisă de ischemie. În aceste condiții, particularități ECG ale fiecărei zone pot fi observate doar cu electrozi epicardici. În derivațiile distanțate, aspectul înregistrat va include toate tulburările: undă Q profundă și largă, supradenivelarea segmentului S—T și T negativă. Manifestarea necrozei (Q profund) poate să nu apară când zona este redusă, inclusă complet în țesut sănătos sau doar epi-

cardică. Localizarea infarctului se poate realiza în funcție de derivația în care tulburările menționate apar cel mai evident.

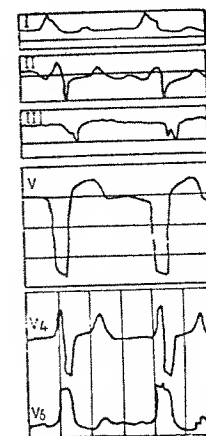
**Tulburări de conducere.** Blocul de ramură al fascicului His, deși nu alterează ritmul cardiac, modifică cursul normal al depolarizării ventriculare, alterând semnificativ aspectul complexului de activare.

**Blocul de ramură dreaptă** face ca depolarizarea ventriculului drept să aibă loc după depolarizarea totală a ventriculului stâng. Apare astfel un vector tardiv, dirijat anterior și spre dreapta. Complexul de activare se lărgeste semnificativ. În D III apare o undă Q—S amplă, în aVR și V<sub>1</sub> apare un R tardiv, lărgit și oscilant, iar în V<sub>5</sub>—V<sub>6</sub> și aVL apare o undă S tardivă și oscilantă.

### A. BLOC DE RAMURĂ DREAPTĂ



### B. BLOC DE RAMURĂ STÂNGĂ



### C. BLOC TOTAL A—V

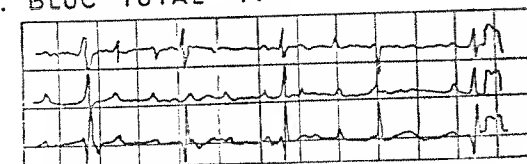


Fig. 171. Tulburările de conducere (după G. Scripcaru, 1981).

**Blocul de ramură stângă** întârzie depolarizarea feței stângi a septului și a ventriculului stâng. Unda Q dispăre în D I, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>. Vectorul lent și tardiv, dirijat spre stânga, determină unde R largi și oscilante în V<sub>5</sub>—V<sub>6</sub>. În general, undele S—S și T sunt orientate în sens invers față de QRS (fig. 171).

**Blocul atrio-ventricular** poate fi: incomplet (întârziere A—V cu intervalul P—R mai mare de 0,2 s); parțial (întreruperi temporare ale conducerii atrio-ventriculare, când apar unde P neurmte de complexe ventriculare); complet (disociere completă, cu ritmuri diferite ale unei P și ale complexului ventricular).

**Tulburări de ritm.** Cum trecerea în revistă a tulburărilor de ritm nu este posibilă, în cele de față vor fi menționate doar câteva aspecte ilustrative.

**Aritmiile sinusale** sunt variații ale frecvenței sinusale, legate cel mai frecvent de variațiile de tonus vagal, sincrone cu respirația. Frecvența crește în inspir și scade în expir. Ciclurile ECG normale se succedă, la distanțe progresiv crescute sau scăzute, în funcție de respirație.

**Aritmiile prin stimuli ectopici atriali** apar datorită prezenței unui focar de excitație extrasinusal cu frecvență crescută. Tulburarea poate apărea paroxistic, iar unda P este modificată în numeroase cazuri.

**Flutterul atrial:** când *pace-maker*-ul ectopic are o frecvență foarte mare, apar unde de tip P regulate ca formă și ritm (220—370/min). Ventriculul poate răspunde regulat la frecvențe mai joase (bloc atrio-ventricular 2/1 sau 3/1).

**Fibrilația atrială:** fibrele atriale se descarcă și se contractă defazat și neregulat. Unda P dispăre, ritmul ventricular este neregulat.

**Sistolele ventriculare ectopice:** extrasistole în care depolarizarea ventriculară, determinată de un focar ectopic ventricular, duce la modificări ale configurației complexului QRST și alungirea intervalului QRS și QT disociate de unda P (fig. 172).

**Fibrilația ventriculară:** activitatea ventriculară devenită haotică și disociată este lipsită de eficiență mecanică, iar pe ECG dispar complexe regulate QRST. Are consecințe letale rapide, dar se poate combate prin defibrilare medicamentoasă și mai ales prin șoc electric cu electrozi transcutanați. Până în momentul defibrilării, viața subiectului nu poate fi menținută decât prin masaj cardiac sau circulație extracorporală (pompă).

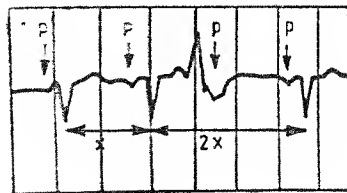


Fig. 172. Extrasistolă ventriculară cu repaus compensator.

### 6.5.3. VECTOCARDIOGRAFIA ȘI ELECTROCARDIOGRAFIA ENDOCAVITARĂ

Interpretarea ECG prin prisma câtorva vectori momentani reprezentativi nu trebuie să facă pe cel ce o practică să uite că, de fapt, vectorul cardiac este un continuum variabil ca sens, direcție și mărime. Această variație poate fi reprezentată unind vârfurile vectorilor cardiaci succesivi (calculați și reprezentați la scară), în centrul triunghiului Einthoven, în funcție de valorile proiecțiilor succesive pe derivațiile frontale. O astfel de reprezentare a fost realizată pentru prima oară de Mann (1920) sub denumirea de monocardiogramă. Odată cu introducerea osciloscopului cu tub catodic, astfel de operații și reprezentări au putut fi realizate electronic, direct pe ecranul osciloscopului, conectând diversele derivații la plăcile orizontale și verticale ce dirijează fasciculul de electroni. Metoda a fost denumită *vectocardiografic* și a fost realizată în cele trei planuri (frontal, orizontal și sagital), utilizând dintre derivațiile ECG descrise pe cele mai potrivite sau, în unele variante, derivații ortogonale, perpendiculare între ele (derivația orizontală trans-toracică X, derivația verticală cap-picior Y, derivația sagitală stern-esofag Z). Vectocardiograma astfel obținută constă din trei bucle, ce se intersectează în același punct O și reprezintă evoluția în timp a vectorului unei P, complexului QRS și a unei T (fig. 173).

Deși utilă, vectocardiografia este mult mai puțin folosită în practică decât ECG, mai ales datorită dificultății de a stabili incidența în timp a modificărilor.

**Electrocardiografia endocavitară.** Este posibilă cu ajutorul electrozilor bipolari, introduși prin cateterism, și se utilizează relativ frecvent,

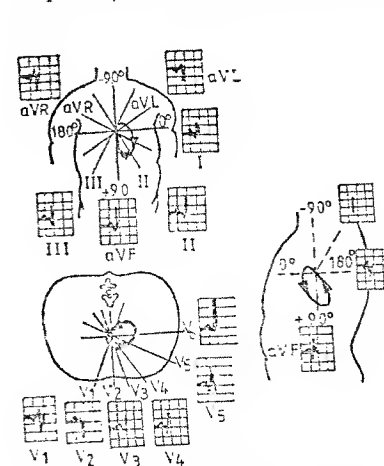


Fig. 173. Vectocardiograma (buclele P și QRS) și derivațiile corespunzătoare.

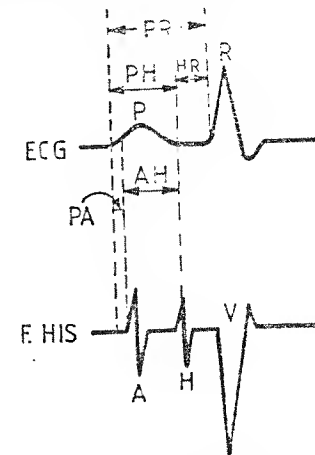


Fig. 174. Potențialul hisian raportat la ECG.



mai ales în blocuri atrio-ventriculare, în înregistrarea activității electrice a fascicului His, a nodulului A—V și a rețelei Purkinje, concomitent cu ECG, în câteva derivații. Electrogramele de fascicul His (EFH) este formată în succesiune de: (1) unda A (depolarizarea nodulului A—V); (2) undă rapidă H (transmiterea prin fasciculul His); (3) unda V (depolarizarea ventriculară) (fig. 174). Pe EFH s-au descris trei intervale succesive: (1) intervalul PA, de la începutul undei P pe ECG, până la unda A pe EFH (timp de conducere de la nodulul sinusal la nodulul A—V = 27 ms); (2) intervalul AH (timp de conducere nodal A—V = 92 ms) și (3) intervalul HV (timp de conducere His = 41 ms). În funcție de alungirea uneia dintre aceste trei intervale, blocurile atrio-ventriculare pot fi suprahisiene (intranodale), intrahisiene sau infrahisiene.

Monitorizarea și înregistrarea continuă a ECG se poate realiza atât în serviciile de reanimare corespunzător dotate, cât și ambulator, cu ajutorul unui mic magnetofon portabil tip Holter. Pot fi obținute astfel înregistrări de lungă durată în vederea preluării sau transmiterii telefonice a eventualelor alterări electrocardiografice.

## 6.6. REGLAREA NEURO-UMORALĂ A ACTIVITĂȚII CARDIACE

Adaptarea activității cardio-vasculare la nevoile organismului este una dintre condițiile fundamentale ale supraviețuirii și activității normale.

În permanență, forma și frecvența contracției cardiace sunt ajustate, în vederea menținerii unui debit cardiac adecvat. Reglarea debitului cardiac se efectuează prin mecanisme intrinseci (de autoreglare) sau extrinseci (neuro-reflexe și umorale).

### 6.6.1. MECANISME INTRINSECI

Reglarea intrinsecă a activității cardiace este mecanismul bazic ce asigură adaptarea cordului la încărcarea impusă, în absența oricăror influențe nervoase și umorale din afară. Mecanismele intrinseci pot fi heterometrice sau homeometrice, după cum modificările debitului cardiac sunt determinate de alungirea fibrelor cardiace (legea inimii) sau respectiv de alți factori (frecvență și temperatură).

Mecanisme intrinseci heterometrice (legea fundamentală a inimii, legea Frank-Starling). Creșterea lungimii fibrelor miocardice (umplerea telediastolică) determină creșterea forței de contracție și debitul cardiac (vezi și mai sus). Un alt efect, mai puțin bine explicat, al creșterii umplerii diastolice, este accelerarea corelată a frecvenței sinusale. Se presupune că întinderea peretelui atrial, ca urmare a aflului crescut de sânge, acționează ca un factor de stimulare asupra nodulului sinusal, accelerând frecvența de descărcare.

Mecanisme intrinseci homeometrice. La aceeași lungime inițială a fibrelor, frecvența cardiacă și temperatura influențează forța de contracție. În limitele frecvențelor fiziologice, creșterea frecvenței cardiace,

determină creșterea corelată a forței de contracție. Fenomenul descris de Bowditch în 1871 (fenomenul în scară — vezi mai sus) pe inima de broască a fost confirmat și aprofundat ulterior pe inima de mamifer. Relația are mai multe aspecte. Dacă în cursul activității cardiace apare o bătaie prematură (extrasistolă), forța acestei contracții este redusă. Acest efect inotrop negativ, al reducerii intervalului, este de foarte scurtă durată, fiind probabil legat de procesul de relaxare și repolarizare membranară. Micșorarea intervalului dintre sistole (creșterea frecvenței cardiace) are și efecte inotrope pozitive, de lungă durată. Contracțiile normale, ce urmează unei extrasistole, sunt mult mai ample, iar creșterile de durată ale frecvenței măresc forța sistolică. Fenomenul se explică prin acumularea de  $Ca^{2+}$  de la o sistolă la următoarea. Trebuie menționat, totuși, că, în condiții fiziologice, creșterea frecvenței nu determină creșteri liniare ale debitului cardiac. Cum durata umplerii diastolice scade și volumul telediastolic este redus, fracția de ejecție este ceva mai scăzută în tahicardiile importante. Ca urmare, debitul sistolic se reduce. Efectul inotrop pozitiv al frecvenței crescute are probabil rolul de a compensa parțial scăderile de debit sistolic (menținându-l mai aproape de normal), în tahicardiile accentuate. Hipotermia crește forța de contracție pe preparate izolate. Pe cordul *in situ*, hipotermia (sub 26°C) și pirexia (peste 43°C) reduc forța de contracție.

### 6.6.2. MECANISME EXTRINSECI NEURO-REFLEXE

Reglarea neuro-reflexă a activității cardiace este în mod firesc sinergică cu cea a activității vasculare. Sistemul circulator cardio-vascular reacționează ca un tot unitar la diversele solicitări din mediul extern și intern, numeroase mecanisme de reglare reflexă afectând simultan atât cordul, cât și venele. În cadrul acestor mecanisme, o serie de verigi morfo-funcționale sunt comune pentru întregul sistem:

a) zonele receptoare (reflexogene) la nivelul cărora, prin intermediul baro- și chemoreceptorilor, se aplică solicitarea ce pune în mișcare mecanismul;

b) căile nervoase aferente, ce transportă stimulii la centrii de control din SNC;

c) centrii cardio-vasculari, a căror organizare asigură ajustarea simultană a impulsurilor către cord și către vase, în funcție de nevoile organismului;

d) căi eferente simpatico-parasimpatice. Calea nervoasă eferentă este cea care deosebește cele două componente ale sistemului circulator, dictând modul specific de reacție în cadrul unor mecanisme comune de activare reflexă. Aceste mecanisme fiind discutate într-un capitol ulterior, cele ce urmează se vor referi exclusiv la componenta eferentă vegetativă, cu destinația cardiacă (fig. 175).

Inervația simpatică a inimii. Își are originea în neuronii preganglionari din coarnele laterale ale măduvei cervico-dorsale (coloana intermedio-laterală). Acești neuroni primesc eferența reglatoare de la cen-

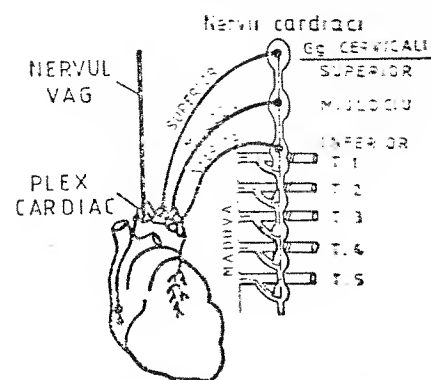


Fig. 175. Inervația inimii. Linile întreprupte, fibre simpatice preganglionare.

trii cardio-vasomotori din formațiunea reticulată bulbară și centrii cardio-acceleratori din hipotalamus. Aceste fibre aferente sunt fie stimulatorie (adrenergice), fie inhibitoare (serotonergice). Axonii neuronilor preganglionari medulari sunt fibre preganglionare colinergice, ce urmează traseul rădăcinii anterioare și al trunchiului nervului spinal, pe care îl părăsesc prin ramura comunicantă albă. Pe această cale, fibrele ajung la ganglionii simpatici ai lanțului paravertebral cervical (superior și mijlociu, stela, primii 3—4 toracali), unde fac sinapsă cu neuronii postganglionari. Fibrele postganglionare din ganglionii cervicali formează nervii cardiaci (superior, mijlociu și inferior) și intră în constituția plexului cardiac Wrisberg, prin care se distribuie la inimă. Fibrele simpaticului drept se distribuie nodulului S—A și mușchiului atrial, controlând mai ales frecvența cardiacă (fibrele acceleratoare), în timp ce fibrele simpaticului stâng se distribuie nodulului A—V, fasciculului His și mușchiului ventricular, controlând forța de contracție (fibrele augmentoare). Fibrele postganglionare simpatice din ganglionii toracici ajung direct la inimă.

Terminațiile nervoase simpatice din miocard formează o rețea fină. Pe parcursul lor, ele prezintă varicozități ce conțin granule de noradrenalină, sintetizată intraneuronal. La nivelul varicozităților se realizează contactele sinaptice cu celulele efectoare. Noradrenalina eliberată la acest nivel acționează asupra receptorilor specifici din membrana celulelor efectoare, determinând efectele caracteristice activării simpaticului (vezi mai jos).

Inervația parasimpatică a inimii. Se realizează prin fibrele preganglionare ale nervului vag, cu origine în neuronii cardioinhibitori din nucleul dorsal al vagului (planșul ventriculului IV). Aceste fibre preganglionare lungi (colinergice) urmează traseul nervului vag pe care îl părăsesc pentru a intra în constituția plexurilor cardiace. Ele se termină făcând sinapsă cu neuronii postganglionari parasimpatici situați în grosimea peretelui atrial. Axonii acestor neuroni sunt fibre scurte, amielinice, asemănătoare cu cele simpatice. Ele fac sinapsă cu elementele efectoare fie

la nivelul varicozităților de pe traiect, fie prin intermediul unor butoni terminali. În ambele cazuri, în regiunea presinaptică se află vezicule de acetilcolină care se sintetizează local prin mecanismele deja descrise. Și în acest caz, efectele stimulării se realizează prin receptori specifici (colinergici) postsinaptici. Fibrele cu origine în vagul drept se distribuie predominant nodulului S—A. Stimularea lor determină preferențial scăderea frecvenței și oprirea cordului. Fibrele corespunzătoare vagului stâng se distribuie mai ales nodulului A—V și fasciculului His. Stimularea lor determină preferențial blocul atrio-ventricular. Dacă mușchiul atrial are o inervație parasimpatică colinergică relativ bogată, miocardul ventricular este sărac în fibre colinergice, fiind relativ independent de acțiunea directă a stimulării vagului. Aceeași observație este valabilă și pentru patul coronar.

Efectele cardiace ale stimulării simpaticului și parasimpaticului. La nivel cardiac, mediatorul fibrelor simpatice, noradrenalina, determină efectele specifice acționând asupra receptorilor adrenergici. Beta-receptorii adrenergici, de departe predominanți, au fost descriși atât pe celulele miocardice, cât și în patul coronarian. Alfa-receptorii sunt mult mai rari (doar în coronare și nodulul S—A).

Acetilcolina, mediatorul fibrelor parasimpatice, își exercită acțiunile cardiace prin intermediul receptorilor colinergici de tip M (muscarinici). Rarii receptori colinergici de tip N (nicotinici) se localizează doar pe neuronii postganglionari (intramurali) parasimpatici.

Prin intermediul receptorilor menționați, simpaticul și parasimpaticul influențează principalele funcții cardiace, determinând adesea efecte de tip coronar (tabelul XX).

TABELUL XX

Acțiunea simpaticului (S.) și a parasimpaticului (P.S.) asupra funcțiilor inimii

Funcție	P.S./S.	Efect	Receptor	Mecanism
Batmotropă (Excitabilitate)	P.S.	—	M	Creșterea $gK^+$ — hiperpolarizare, scurtarea PA
	S.	+	Beta	Acumularea de cAMP — creșterea $gNa^+$ și $gCa^{2+}$ , scurtarea depolarizării diastolice
Cronotropă (Frecvență)	P.S.	—	M	Crește durata depolarizării diastolice
	S.	+	Beta	Scade durata depolarizării diastolice

TABELUL XX (continuare)

Funcție	P.S./S.	Efect	Receptor	Mecanism
Dromotropă (Conducere)	P.S.	—	M	Crește durata depolarizării diastolice
	S.	+	Beta	Scade durata depolarizării diastolice
Inotropă (Forță contractilă)	P.S.	(atriale)	M	Scurtarea P.A. — reducerea disponibilității de $Ca^{2+}$ pentru mecanismul contractil
	S.	+	Beta	Activarea glicolizei (cAMP) Creșterea influxului de $Ca^{2+}$
Tonotropă (Tonus)	P.S.	—	M	
	S.	+	Beta	

#### 6.6.2.1. Interacțiuni simpatico-parasimpatice cu rol în modularea activității cardiace

Acuratețea deosebită a adaptării pompei cardiace la solicitări rezultă din interacțiunea celor două sisteme, care, acționând simultan și antagonic, realizează adaptări gradate și fine. În afara antagonismului evident exercitat direct și pe structuri efectoare prin receptori (vezi mai sus), echilibrul oscilant simpatico-parasimpatic are și alte aspecte, nu mai puțin importante. Terminațiile nervoase presinaptice prezintă receptori presinaptici inhibitori, specifici pentru mediatorul sistemului opus. Astfel, pe fibrele colinergice presinaptice există receptori alfa<sub>2</sub>-adrenergici, în timp ce pe fibrele adrenergice există receptori colinergici M. În acest mod, mediatorul eliberat din terminația nervoasă nu numai că determină efectele specifice sistemului, ci determină și o reducere a eliberării mediatorului din fibrele sistemului opus (antagonism reciproc presinaptic). La aceasta poate fi adăugată și posibilitatea unei autoinhibiții presinaptice (*feed-back negativ*), în care mediatorul, ajuns

în spațiul intersitițial, difuzează și activează la nivelul autoreceptorilor presinaptici (receptori colinergici M, pe fibrele parasimpatice, și alfa<sub>2</sub>-adrenergici, pe fibrele simpatice), blocând propria sa eliberare. În cazul parasimpaticului, s-a descris și posibilitatea unui *feed-back* pozitiv. Acetilcolina eliberată din fibrele postganglionare poate difuza până la nivelul celulelor ganglionare, activând receptori colinergici N stimulatori, care prelungesc eliberarea postsinaptică a mediatorului.

Un aspect deosebit de important este legat de interacțiunea celor două sisteme la nivelul central. Centri vegetativi simpatici și parasimpatici, activați permanent de aferențele zonale reflexogene, descarcă continuu spre periferie un flux de impulsuri. Această activitate bazală continuă a fost descrisă sub denumirea de tonus simpatic și, respectiv, parasimpatic. Astfel se explică de ce, de exemplu, secțiunea vagului sau atropinizarea sunt urmate de efecte simpatice (tahicardie, creșterea forței cardiace), iar simpatectomia determină efecte parasimpatice.

**Fenomenul de scăpare.** Stimularea prelungită a vagului determină oprirea inimii pentru o perioadă de 4—10 s, după care activitatea cardiacă se reia, chiar dacă stimularea continuă. În explicarea acestui fenomen au fost implicate multiple mecanisme, cum ar fi: (1) umplerea ventriculului în cursul opririi diastolice reprezintă un stimul suficient pentru reluarea activității; (2) stimularea prelungită determină epuizarea rezervelor de acetilcolină; (3) stimularea prelungită determină desensibilizarea receptorilor colinergici postsinaptici care nu mai pot fi activați; (4) excesul de acetilcolină determină un *feed-back* negativ presinaptic, înlocuind propria sa eliberare; (5) în trunchiul nervului vag există și fibre postganglionare simpatice, a căror stimulare poate determina reluarea activității cardiace.

#### 6.6.3. MECANISME EXTRINSECI UMORALE

Activitatea cardiacă poate fi modificată și ca urmare a unor semnale chimice din mediul intern. O serie de hormoni, substanțe biologice active endogene și unii produși de metabolism pot acționa asupra celulelor miocardice, adaptându-le activitatea la condiția metabolică respectivă.

**Catecolaminele:** adrenalina și noradrenalina din terminațiile nervoase simpatice, țesutul cromafin dispersat și medulosuprarenala acționează asupra receptorilor adrenergici menționați mai sus, determinând efectele activatoare specifice.

**Insulina** exercită efecte inotrop-pozitive, favorizând captarea și consumul aerob de glucoză.

**Glucagonul**, acționând prin receptori specifici, activează adenilata ciclaza și producerea de cAMP, cu efecte de tip simpatic.

**Tiroxina** acționează măbind oxidările celulare. Are acțiuni cromotrope pozitive directe pe nodulul S—A. Acțiunea sa inotrop-pozitivă este probabil indirectă, realizându-se prin facilitarea acțiunii noradrenalinei.

*Hormonii corticosup-arenali, angiotensina și serotonină determină, de asemenea, efecte inotrop-pozitive.*

*Hipoxia, hipercapnia și acidoza accentuate deprimă forța sistolică cardiacă, interferând mecanismul molecular contractil.*

## 7. FIZIOLOGIA SISTEMULUI VASCULAR

Cea de a doua componentă a aparatului circulator este reprezentată de sistemul tubular închis, constituit din artere, vene și capilare. Acestea asigură transportul sângelui de la motopompa cardiacă propulsoare la nivelul diverselor țesuturi și organe și, de aici, înapoi la inimă, în vederea aprovizionării celulelor cu  $O_2$  și nutrimente, pe de o parte, și a îndepărtării produșilor toxici de metabolism celular ( $CO_2$ , cetoacizi și alți metaboliți), pe de altă parte. Datorită dispoziției în serie a arterelor, capilarelor și venelor care aparțin mării circulații cu cele ale miciei circulații, cantitatea de sânge deplasată ritmic de ventriculul stâng în circulația sistemică (generală) este egală cu cea propulsată de ventriculul drept în arterele pulmonare (fig. 176).

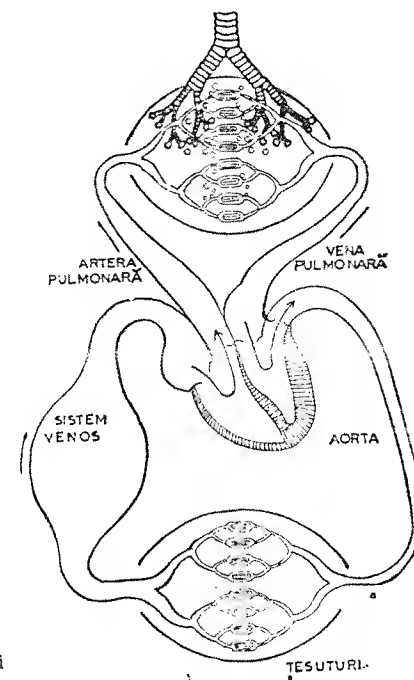


Fig. 176. Sistemul cardio-vascular al mării și miciei circulații.

În timp ce vasele circulației pulmonare asigură deplasarea întregului volum sistolic între plămâni și inimă, arterele circulației generale realizează distribuția acestuia în paralel și simultan la toate țesuturile și organele prin intermediul ramificațiilor arteriale, al căror număr crește paralel cu scăderea progresivă a diametrului vaselor.

Fluxul sanguin adecvat fiecărui țesut sau organ este reglat și adaptat la necesitățile variabile ale teritoriului respectiv, prin mecanisme chimice locale și neuro-umorale generale, fără modificări importante ale circulației sistemice. La rândul lor, schimbările lichidiene dintre sânge și celulele beneficiare se efectuează la nivelul vastei rețele capilare (de aproximativ 1 000 m<sup>2</sup> în întregul organism), cu participarea lichidului interstițial ca punte de legătură între cele două sectoare. Cea mai mare parte din plasma interstițială este colectată la nivelul venulelor și transportată la inimă de către vene, al căror număr scade paralel cu creșterea diametrului.

Spre deosebire de artere care asigură distribuția sângelui în întregul organism, venele realizează colectarea și întoarcerea acestuia la nivelul pompei cardiace aspiro-respingătoare.

O mică fracție (1/10) din plasma interstițială va fi colectată și transportată spre inimă pe calea derivată a sistemului vascular limfatic. Ambele sectoare vasculare prezintă anumite particularități structurale ce le conferă proprietăți și roluri fiziologice distincte.

## 7.1. PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE ALE SISTEMULUI VASCULAR

Caracteristicile structurale ale diferitelor tipuri de vase sanguine (indiferent de calibrul și tipul lor) la om sunt prezentate în tabelul XXI.

TABELUL XXI

Diametrul lumenului, grosimea peretelui și suprafața de secțiune  
a vaselor sanguine la om  
(după Gregg, 1966)

Vasul	Diametrul lumenului	Grosimea peretelui	Suprafața de secțiune (cm <sup>2</sup> )
Aortă	2,5 cm	2 mm	4,5
Arteră	0,4 cm	1 mm	20
Arteriola	30 μm	20 μm	400
Capilar	6 μm	1 μm	4 500
Venulă	20 μm	2 μm	4 500
Venă	0,5 cm	0,5 mm	40
Vena cavă	3 cm	1,5 mm	18

Din punct de vedere structural, vasele sanguine conțin un strat endotelial, adiacent lumenului, la nivelul intimei, țesut elastic sau muscular la nivelul mediei și țesut fibros adventiceal.

Endoteliul vascular este format dintr-un singur rând de celule plate de tip pavimentos. Acestea asigură integritatea peretelui vascular și suprafața internă netedă a vasului, care, atât timp cât este intactă, previne agregarea plachetară și coagularea sângelui.

În afara rolului protector și anticoagulant, celulele endoteliale par să contribuie la menținerea reactivității normale a musculaturii netede vasculare. Alterarea endoteliului vascular, de natură chimică sau mecanică, se însoțește de creșterea efectelor vasoconstrictoare ale aminelor presoare circulante, ca urmare a îndepărtării unui factor de relaxare derivat din endoteliu (EDRF). După unii autori (Furchgott, 1981), acesta ar fi o substanță de natură prostaglandinică eliberată de celulele endoteliale și prevăzută cu proprietăți vasodilatatoare, în vederea contracării reacțiilor constrictoare exagerate ale catecolaminelor și serotonininei din sânge.

Recent s-a demonstrat că EDRF este de fapt monoxid de azot (NO) prevăzut cu acțiuni vasodilatatoare prin mecanismul formării de cGMP (Moncada, 1988).

La rândul său, monoxidul de azot este sintetizat de către celulele endoteliale din azotul terminal al L-argininei cu ajutorul unei sintetaze specifice.

Relaxarea produsă de acetilcolină a inelelor precontractate de aortă se însoțește de creșterea cGMP vascular numai în cazul preparatului cu endoteliul intact. Prin intermediul sistemului guanilat ciclază-cGMP, EDRF, identificat ca monoxid de azot, influențează atât reactivitatea vasculară la diverșii factori umorali vasoactivi (acetilcolină, bradikinină, histamină, serotonină, trombină, ATP, VIP etc.), cât și variațiile tonusului bazal al vaselor produse de stimulii mecanici sau hipoxie. Îndepărtarea endoteliului vascular, prin simplă răzuire sau prin distrugere chimică cu ajutorul collagenazei, suprimă relaxarea endoteliu-dependentă a substanțelor sus-menționate. După unii autori (Bassenge și colab., 1988), endoteliul ar îndeplini rolul de veritabil senzor de flux și de oxigen, indispensabil realizării fenomenului de vasodilație adaptativă locală. La reglarea tonusului vascular bazal participă și un al doilea factor endotelial, denumit *endotelină*. Aceasta a fost descoperită de către Janagisawa și colab. (1988) ca produs de secreție al celulelor endoteliale.

*Endotelina* este un peptid format din 21 de aminoacizi, prevăzut cu acțiuni puternic constrictoare. Denumită și factor endotelial constrictor (EDCF), endotelina acționează asupra tunicii medii a vaselor, determinând vasoconstricție similară cu a angiotensinei prin mecanismul activării fosfatidilinozitolului și deschiderii canalelor de calciu. Efectele sale vasoconstrictoare nu sunt afectate de blocarea receptorilor angiotensinici, dar apar antagonizate de blocanții canalelor de calciu (nifedipină). Frigul, printre alți factori, stimulează eliberarea endotelinei în plasmă. Imersia mâinii în apă cu gheață crește considerabil concentrația acesteia în

sângele venos al brațului respectiv, contribuind la intensificarea binecunoscutelor reacții vasoconstrictoare produse de frig.

Posedând capacitatea de a sintetiza și elibera asemenea factori de modulare a reactivității musculaturii netede vasculare, stratul endotelial pare să îndeplinească roluri mult mai importante decât simpla izolare a masei sanguine circulante de peretele vascular propriu-zis.

La nivelul *mediei*, toate vasele, exceptând capilarele, conțin cantități variabile de fibre elastice, de collagen și fibre musculare netede.

Arterele, ca vase ce pleacă de la inimă, se împart, în funcție de predominanța țesutului elastic sau muscular și de mărimea lor, în:

- artere de tip elastic sau mari;
- artere de tip muscular sau medii;
- arteriole.

*Fibrele elastice* formează o rețea lamelară densă, dispusă concentric, sau spiralat, mai ales în tunica medie a aortei și arterelor mari. Acestea sunt tensionate și alungite în timpul sistolei ventriculare, dezvoltând o importantă tensiune elastică asupra masei sanguine odată cu revenirea la lungimea diastolică inițială.

Marea distensibilitate a arterelor elastice de la baza inimii a fost recunoscută încă din secolul trecut (Ernst Weber, 1834) și comparată cu o veritabilă cameră hidraulică de amortizare și compresie (Windkessel), care crește randamentul propulsor al pompei cardiace. În timp ce ejecția sângelui, produsă de sistola ventriculară, determină distensia aortei și arterelor pulmonare însoțită de acumularea unei părți din energia potențială a cordului, reculul elastic diastolic contribuie la transformarea acestei energii în energie cinetică și la deplasarea sângelui spre teritoriul capilar în tot restul ciclului cardiac (fig. 177).

*Fibrele colagene* din pătura medie și adventicea vaselor sunt dispuse, de asemenea, spiralat, longitudinal sau dezordonat, formând o rețea fibrilară mult mai rezistentă la întindere decât fibrele elastice. Ele

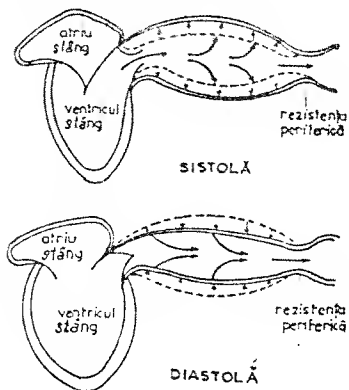


Fig. 177. Modificările sistolo-diastolice ale peretelui aortic.

exercită o contrapresiune asupra masei sanguine numai după ce vasul a suferit un oarecare grad de destindere.

*Fibrele musculare netede*, spre deosebire de cele elastice, predomină la nivelul tunicii medii a arterelor de calibru mijlociu și mic, denumite și artere de distribuție. Fibrele musculare sunt structuri dinamice, puternic reactive, dispuse circular, ce asigură tonusul vascular bazal și capacitatea de ajustare a lumenului vaselor și debitului sanguin local la necesitățile variabile ale țesuturilor și organelor.

*Țesutul fibros* se găsește mai ales la nivelul adventiceei. În plus, aceasta conține fibre colagene de susținere, o rețea elastică tridimensională (limitanta elastică externă), vase nutritive (*vasa vasorum*) și filete nervoase mielinice și amielinice.

Cele trei straturi ale arterelor (intima, media și adventicea) sunt adaptate funcțional, la nivelul arteriolelor, pentru a realiza scăderea presiunii sanguine și distribuția sângelui în patul capilar. În timp ce intima este reprezentată doar de endoteliu și limitanta elastică internă, tunica medie a arteriolelor este formată din fibre musculare netede printre care se găsesc fibre elastice și reticulare. Adventicea este însă bine reprezentată până la nivelul locului de trecere spre capilarul arterio-venos (metarteriolă), unde persistă doar câteva celule musculare netede, formând sfîcterul precapilar. Relațiile dintre structura vaselor și caracteristicile funcționale ale circulației sanguine în diversele sale sectoare sunt ilustrate în fig. 178.

Pe măsură ce presiunea sanguină scade, la nivelul arterelor se reduc fibrele elastice în favoarea celor musculare, pentru ca în teritoriul capilar să dispară ambele tipuri de fibre.

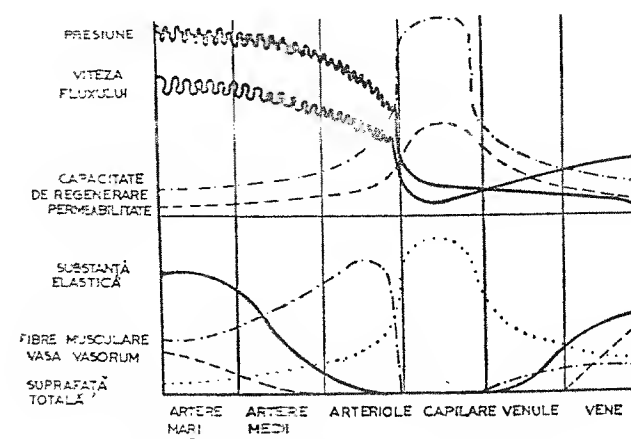


Fig. 178. Relație între structura și funcțiile vaselor sanguine.



**Capilarele sanguine** sunt de două feluri: adevărate și arterio-venoase. Spre deosebire de capilarele arterio-venoase, capilarele adevărate sunt lipsite de elemente musculare și inervație proprie, având în structura lor numai celulele endoteliale și o membrană bazală cu grosime de aproximativ 1  $\mu\text{m}$ . După cum endoteliul prezintă sau nu discontinuități, capilarele se împart în continue (comune) și fenestrate. Un loc important îl dețin anastomozele arterio-venoase în anumite teritorii vasculare, cum sunt regiunea palmară, degetele sau lobulul urechii, prevăzute cu musculatură netedă și o abundentă inervație vegetativă.

În timp ce capilarele arterio-venoase au circulație de tip activ, capilarele adevărate posedă o circulație de tip pasiv, asigurată de presiunea hidrostatică și cea oncotică din vasele proximale și distale.

**Venele**, ca sistem vascular colector și transportor de sânge de la nivelul patului capilar la inimă, sunt formate din aceleași trei tunici descrise la artere, cu deosebire că media este mai slab dezvoltată, lumenul apare mai mare, iar adventicea reprezintă până la 80% din grosimea peretelui venos.

Dacă venulele, rezultate din confluarea câtorva capilare, sunt formate doar din endoteliu înconjurat de o pătură subțire de fibre reticulare și puține celule musculare netede, venele propriu-zise posedă, la nivelul tunicii medii, suficiente celule musculare orientate circular și separate de fibre elastice și fibroblaști. La rândul său, adventicea venelor conține fascicule de mușchi neted dispuse longitudinal într-o bogată rețea de țesut conjunctivo-elastic. Ca particularități topografice este de reținut că venele supracardiace sunt fibro-elastice, iar cele infracardiace sunt musculo-fibroase. De aici, venomotricitatea mai pronunțată a teritoriului venos din jumătatea inferioară a corpului.

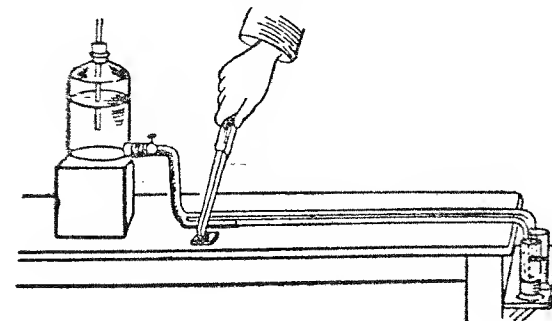
Particularitățile morfo-funcționale ale vaselor limfatice, mai puțin structuralizate, vor fi menționate la circulația limfatică.

## 7.2. PROPRIETĂȚILE FIZIOLOGICE ALE SISTEMULUI VASCULAR

Predominanța țesutului elastic atât în aortă și ramurile sale, cât și în venele mari, precum și a celui muscular în restul arterelor și venelor conferă sistemului vascular următoarele proprietăți fiziologice:

— **elasticitatea**, reprezentată de capacitatea vaselor și îndeosebi a arterelor mari și venelor de a se destinde și a reveni la forma inițială, în funcție de variațiile de volum și presiune ale colcaniei de sânge din interiorul lor. Prin destindere, arterele mari realizează, pe de o parte, amortizarea pulsului cardiac și creșterea randamentului inimii, iar, pe de altă parte, uniformizarea și transformarea scurgerii sacadate în scurgere continuă cu debit crescut. Ilustrativă din acest punct de vedere este clasică experiența a lui Marey: dacă se permite scurgerea unui lichid dintr-un vas printr-un tub lateral cu două brațe, din care unul este de

Fig. 179. Influența elasticității tubulare asupra debitului de scurgere.



sticlă iar altul de cauciuc, se constată că întreruperea ritmică a jetului de scurgere prin clampare determină modificări calitative și cantitative ale procesului de deplasare lichidiană prin cele două tuburi. În timp ce prin tubul de sticlă deplasarea lichidului este sacadată, prin tubul de cauciuc scurgerea se prezintă sub forma unui jet mai mult sau mai puțin continuu, cu debit crescut, în funcție de diametrul tubului (fig. 179).

Datorită elasticității arteriale, scurgerea sângelui prin arterele mici secționate are loc continuu și numai în cazul vaselor de calibr mare se face sub formă de jet;

— **contractilitatea** constă în capacitatea fibrelor musculare din mezarteră și vene de a se contracta și relaxa sub acțiunea diversilor factori nervoși și umorali. Fenomenul cunoscut sub numele de vasomotricitate are loc îndeosebi la nivelul musculaturii netede arteriolare, care prezintă sensibilitate maximă față de factorii neuro-umorali de reglare a tonusului vascular. Prin mecanismul vasoconstricției și vasodilatației arteriolare se realizează scăderea sau creșterea tonusului vascular într-un anumit teritoriu, cu răsunetul funcțional local și general corespunzător.

Relaxarea musculaturii netede arteriolare, de exemplu, va determina pe plan local vasodilatație și creșterea fluxului sanguin în teritoriul respectiv, iar pe plan general, tendința la scădere a presiunii arteriale, ca urmare a sustragerii unei cantități de sânge din circulație. Printr-un astfel de mecanism, modificarea contractilității vasculare asigură adaptarea circulației la nevoile metabolice crescute ale musculaturii în stare de activitate și, totodată, debarasarea acesteia de cataboliții toxici rezultăți din metabolismul intens muscular. Acest fenomen de adaptare a circulației la nevoile tisulare crescute poartă numele de *hiperemie funcțională* și se întâlnește la nivelul tuturor organelor în stare de hiperactivitate.

La rândul său, constricția arteriolară provoacă efectele locale și generale inverse, de tip ischemiant în teritoriul subiacent și hipertensiv în restul arborelui arterial, ca urmare a creșterii rezistenței periferice și

încălcării patului vascular supraincent. De menționat este faptul că presiunea critică de închidere a arteriolelor, care în condiții normale variază în jurul a 20 mmHg, depinde de tonusul musculaturii netede arteriole, subordonat inervației simplice. Densitatea simpatică scade presiunea critică de închidere a arteriolelor la 0, iar stimularea nervilor simplici o crește la valori de 50—60 mmHg. Datorită acestui fapt, fenomenele de predominanță simpatică din timpul stărilor emotive, expunerii la frig etc. se însoțesc adeseori de tulburări de irigație a unor teritorii vasculare.

### 7.3. CIRCULAȚIA ARTERIALĂ

Grație proprietăților menționate, arterele îndeplinesc în organism două mari roluri. Ele constituie mai întâi un veritabil *rezervor amortizor de contracție cardiacă* (Windkessel, după autorii germani): energia potențială acumulată în timpul distensiei sistolice va acționa în timpul diastolei asupra masei sanguine ca o veritabilă cameră de compresie, determinând deplasarea sângelui în continuare spre țesuturi; în al doilea rând, arterele îndeplinesc rol de *canale conductoare* ce asigură deplasarea sângelui de la cord la periferie, în vederea transportului de oxigen și substanțe nutritive, necesare combustibilor și activității tisulare.

#### 7.3.1. HEMODINAMICA VASCULARĂ

Particularitățile structurale și funcționale menționate fac arterele mari să fie vase conductive, în timp ce arterele terminale și arteriolele sunt vase de rezistență. La rândul lor, venele sunt vase capacitive, prin care sângele circulă în regim de joasă presiune. Indiferent de teritoriul vascular, deplasarea sângelui prin vasele sanguine este determinată de doi principali factori: (1) diferența de presiune dintre cele două extremități ale vasului ( $P_1$  și  $P_2$ ), ca forță de împingere și deplasare a sângelui din teritoriul cu presiune înaltă spre cel cu presiune joasă; (2) rezistența pe care vasele o opun scurgerii lichidiene.

Relația dintre presiune, rezistență și debit sanguin este ilustrată în fig. 180.

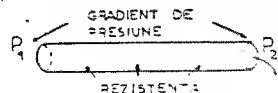


Fig. 180. Influența presiunii și rezistenței periferice asupra debitului de scurgere.

Cu cât gradientul de presiune va fi mai mare, cu atât debitul va fi mai mare. Rezistența, la rândul ei, depinde de diametrul și lungimea vasului, pe de o parte, și de vâscozitatea lichidului de scurgere, pe de altă parte.

Fenomenul de deplasare a sângelui în sistemul vascular fiind supus legilor hidrodinamicii din fizica clasică, debitul sanguin ( $D$ ) este direct

proporțional cu diferența de presiune ( $P$ ) și invers proporțional cu rezistența ( $R$ ), după formula:  $D = \frac{P}{R}$

Diferența de presiune se realizează în cazul circulației arteriale cu participarea a trei factori: cardiac, vascular și sanguin.

**Factorul cardiac** este reprezentat de volumul bătaie (70 ml) și, respectiv, debitul cardiac (5—6 litri), care depind de *forța de contracție a inimii, întoarcerea venoasă și frecvența cardiacă*. Modificarea unuia din acești trei termeni atrage după sine variații în plus sau în minus ale debitului cardiac, cu răsunetul corespunzător asupra presiunii cu care sângele circulă prin artere, așa cum se va vedea în continuare.

**Factorul vascular**, dependent de elasticitatea și motricitatea vaselor, constituie ceea ce în termeni consacrați poartă numele de rezistență periferică. Aceasta privește în mod predominant arterele terminale și arteriolele și, în mai mică măsură, teritoriul capilar și venulele.

**Rezistența vasculară**, așa cum am arătat, este în funcție de lungimea și diametrul vasului, precum și de vâscozitatea sângelui: cu cât un vas este mai lung, cu atât rezistența sa este mai mare și debitul de scurgere devine mai mic și invers. Influența lungimii vasului asupra debitului de scurgere este prezentată în fig. 181.

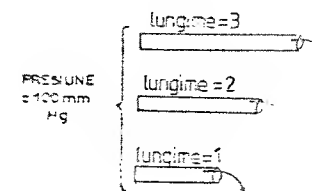


Fig. 181. Influența lungimii vasului asupra debitului de scurgere.

Cum lungimea vaselor rămâne aceeași, modificările de diametru reprezintă principalul factor de variație a rezistenței periferice. Creșterea diametrului, determinând scăderea rezistenței periferice, se însoțește de valori crescute ale debitului de scurgere. Fenomene inverse, de scădere a fluxului sanguin, se vor produce ca urmare a creșterii rezistenței periferice, indusă de reducerea diametrului vascular.

Rezistența la flux poate fi calculată în funcție de debitul sanguin local și diferența de presiune din vasul respectiv și exprimată în unități de rezistență periferică (URP).

Rezistența periferică totală are valoarea medie de 1 URP, cu variații în plus sau în minus între 0,2 și 5 URP; rezistența pulmonară totală este doar de 0,14 URP, cu variații între 0,04 și 1 URP.

Conform legii lui Poiseuille, debitul de scurgere prin tuburi liniare este invers proporțional cu lungimea tubului ( $l$ ) și vâscozitatea lichidului ( $V$ ), și proporțional cu presiunea ( $P$ ) și diametrul ( $d$ ) la puterea a patra.

$$D = \frac{P \times d^4}{l \times V}$$

Faptul este ușor de înțeles dacă se ține seama că volumul și viteza de scurgere a lichidului circulant cresc în proporție geometrică, odată cu creșterea suprafeței de secțiune a vasului, ca urmare a reducerii rezistenței create de fricțiunea straturilor laminare ale unei lichidene de pereții vasculari.

Fenomenul de creștere a debitului de sânge dintr-un vas în funcție de diametrul acestuia poartă numele de conductanță.

Conductanța, ca reciprocă a rezistenței vasculare, crește, în condițiile unei presiuni date, proporțional cu diametrul vasului multiplicat de patru ori. Simpla dublare a diametrului determină creșterea de 16 ori a debitului. În condițiile creșterii diametrului vascular de patru ori, debitul de scurgere va crește de 256 de ori, așa cum se poate vedea în fig. 182.

Fenomene inverse, de reducere până la suprimare a fluxului sanguin, se vor produce în cazul reducerii progresive a diametrului vascular.

Așadar, mici variații ale diametrului vaselor sunt capabile să determine importante modificări în plus sau în minus ale debitului de scurgere, ca urmare a influențării conductanței vasculare.

Complianța sau capacitatea, spre deosebire de conductanță, se referă la efectele presiunii asupra distensibilității și volumelor vasculare. Vasele sanguine, fiind distensibile, vor suferi modificări semnificative nu numai ale diametrului, ci și ale volumului lor, ori de câte ori vor apărea variații într-un sens sau altul ale presiunii intravasculare.

În funcție de gradul de distensibilitate și volumul unui vas se poate calcula complianța acestuia. Produsul dintre cele două variabile reprezintă distensibilitatea maximă sau complianța vasculară. Cum venele sunt de 6—8 ori mai distensibile decât arterele și au un volum de trei ori mai mare decât acestea, complianța venoasă este de aproximativ 24 de ori mai mare decât a arterelor. Datorită acestui fapt, modificările de presiune vor influența într-o măsură mult mai mare complianța venoasă decât pe cea arterială. Mai exact, creșterea presiunii dependentă de volum va fi de 24 mmHg în artere pentru fiecare mmHg din teritoriul venos. Venele, fiind capabile să stocheze mari cantități de sânge fără modificări importante ale presiunii venoase, sunt denumite și arii de depozit ale circulației. La nivelul acestora se găsesc 2 500—2 800 ml de sânge, în timp ce arborele arterial conține doar 700—750 ml de sânge.

Curba volum-presiune la nivelul segmentelor arterial și venos ale arborelui vascular este redată în fig. 183.

Atât stimularea, cât și inhibiția simpatică, modificând tonusul muscularii netede vasculare, influențează curbele respective cu răsunet corespunzător asupra fluxului sanguin dintr-un anumit teritoriu, în vederea depozitării sau deplasării sângelui în alte sectoare ale organismului. Ca exemplu se poate da creșterea tonusului simpatic în teritoriul venos din timpul hemoragiilor pentru a reduce dimensiunile sistemului vascular și a menține funcția circulatorie în limite mai mult sau mai puțin normale.

Complianța întârziată a vaselor, sau relaxarea de întindere, constă în pierderea unei părți din presiunea intravasculară după o perioadă de câteva minute de la întinderea progresivă a peretelui vascular. Fenomenul

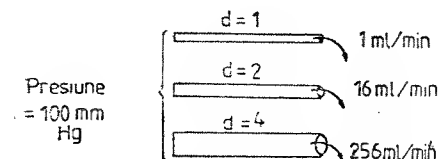


Fig. 182. Influența diametrului ( $d$ ) asupra debitului de scurgere.

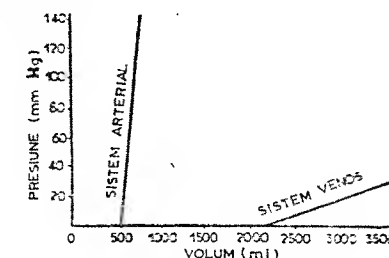


Fig. 183. Curba volum-presiune a sistemelor arterial și venos.

apare mai slab în artere și mai evident în teritoriul venos în urma distensiei elastice a venelor ori de câte ori volumul sanguin crește. Dacă se înregistrează presiunea intravasculară dintr-un segment de venă închis la ambele capete, introducerea unei noi cantități de sânge va determina creșterea presiunii, urmată de tendința la revenire a acesteia fără modificarea volumului. Complianța întârziată funcționează și în sens invers, dacă volumul sanguin scade în urma unor hemoragii. Restabilirea parțială a presiunii cu ajutorul complianței întârziate este ilustrată în fig. 184.

La baza complianței întârziate stau procese fizico-chimice de rearanjare a legăturilor existente între filamentele de actină și miozină, care permit glisarea lentă a acestora, revenirea parțială la poziția inițială și reducerea stării de tensiune parietală. În felul acesta, variațiile de complianță vasculară devin mijloace eficiente prin care vasele se adaptează la diversele condiții de suprasolicitare locală și generală a funcției circulatorii fără consecințe brutale asupra presiunii sanguine (efectul Bayliss).

Factorul sanguin de influențare a hemodinamicii este reprezentat de către vâscozitate, pe de o parte, și de volumul de sânge circulant, pe de altă parte.

Vâscozitatea, dependentă mai mult de prezența elementelor figurate suspendate în plasmă și mai puțin de conținutul în proteine a acesteia, constituie unul din principalii factori determinanți ai rezistenței periferice, alături de lungimea și diametrul vaselor. Ilustrativ din acest punct de vedere este faptul că vâscozitatea plasmăi apare doar de 1,2—1,3 ori mai mare decât a apei, iar aceea a sângelui este de 2,4 ori mai crescută decât a plasmăi.

Principalul factor de producere și menținere a vâscozității este ra-

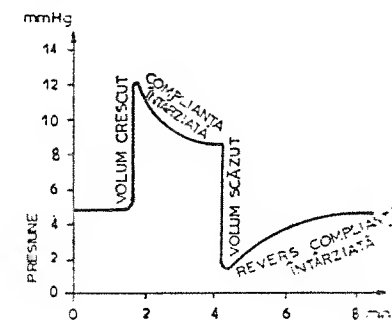


Fig. 184. Efectul presiunii intravasculare asupra complianței.

portul eritro-plasmatic (hematocrit). Acesta reprezintă valori mai ridicate în vasele mari decât în cele cu diametrul mic, cum sunt arteriolele, capilarele și venulele. La aceasta se adaugă tendința hematiilor de a se acumula în zona axială, centrală, a coloanei de sânge, în condițiile normale ale scurgerii laminare. Creșterea concentrației globulelor roșii din sânge, intensificând procesul de fricțiune dintre acestea și pereții vasculari, se însoțește de creșterea rezistenței periferice. De aici, efortul cardiac suplimentar pentru a asigura un flux sanguin adecvat la periferie, precum a pacienților cu poliglobulia hipoxică de altitudine. Însăși capacitatea limitată de deformare a hematiilor la nivelul capilarelor poate interveni ca factor de creștere a rezistenței la flux și de reducere a vitezei de circulație în teritoriul arteriolo-capilar. Peste 70% din rezistența periferică totală se datorează de altfel rezistenței mari de la nivelul arterelor terminale, arteriolelor și capilarelor. În anemii, din contră, numărul hematiilor scăzând, viteza de circulație a sângelui crește, ca urmare a reducerii vâscozității, iar presiunea sanguină are tendință la scădere.

**Volumul sanguin** intervine cu rol determinant în asigurarea umplerii diastolice și debitului sistolic, pe de o parte, și în menținerea presiunii sanguine statice la o valoare ușor pozitivă (6–10 mmHg), pe de altă parte. Corespunzând gradului de umplere a sistemului vascular în absența activității contractile a inimii, presiunea sanguină statică, denumită și presiunea medie de umplere, contribuie la deplasarea sângelui din sistemul venos spre atriu drept, afectând indirect cantitatea de sânge propulsată de ventriculul stâng în marea circulație.

Arterele, ca vase de rezistență, conțin doar 18% din volumul total (15% în artere, 3% în arteriole), sistemul venos, fiind teritoriul de capacitanță, stochează până la 75% din volumul sanguin. Capilarele, deși prezintă o suprafață de secțiune enormă, fiind scurte, conțin doar 7% din volumul sanguin total. În timpul fiecărei bătăi cardiace, o parte din volumul sanguin este propulsat spre teritoriul capilar, după care revine pe cale venoasă în sectorul arterial al mării și micii circulații. În vederea reluării ciclului. Contrar volumului, rezistența vasculară este dată în proporție de peste 65% de teritoriul arterial (fig. 185).

**Tipul de scurgere.** În condiții fiziologice, scurgerea sângelui este laminară și paralelă cu axul vasului atât timp cât acesta se prezintă ca un tub cilindric rectiliniu. Viteza este mai mare în centrul decât la periferia coloanei de sânge, datorită aderenței stratului lichidian vâscos periferic de peretele tubului de scurgere și frecării păturilor lichidiene concentrice. Distribuția parabolică a diferitelor viteze de scurgere pe o secțiune longitudinală cu un maximum axial este prezentată în fig. 186.

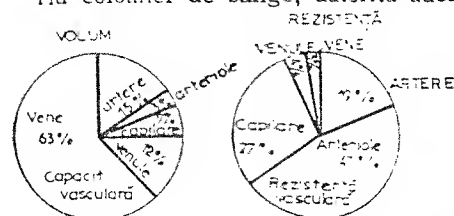


Fig. 185. Volumul și rezistența la flux în circulația sistemică.

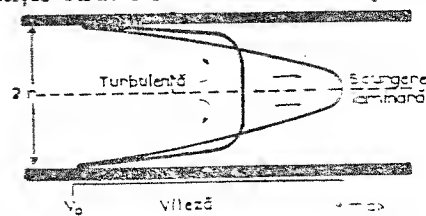


Fig. 186. Scurgerea laminară și turbulentă. 2r, diametrul vasului.

Datorită vitezei mari de deplasare a unei lichidiene, la nivelul suprafețelor rugoase, curburilor, stenozelor sau anevrismelor, scurgerea poate deveni turbulentă, determinând apariția unor *sufluri*, ca manifestare stacastică vasculară. În astfel de cazuri, particulele lichidiene nu se mai deplasează paralel cu axul vasului, ci sunt orientate perpendicular, dând naștere unor adevărate vârtejuri, care reduc viteza de deplasare a sângelui, așa cum se poate vedea în figură. Tipul de scurgere poate fi apreciat în funcție de numărul (indicele) Reynold, cu valoare normală sub 2000.

O turbulență tranzitorie evidențiată de creșterea numărului Reynold (raportul între viteza de scurgere și vâscozitate) peste 2000 se constată frecvent în partea proximală a aortei și arterelor pulmonare în timpul perioadei de ejeție. Dacă viteza de scurgere crește (cum este cazul eforturilor fizice) sau vâscozitatea scade (în anemii), turbulența poate apărea în toate arterele mari.

**Viteza de scurgere** a sângelui depinde de diametrul vasului, fiind cu mult mai mare în vasele mari decât în cele de calibru mic. Din cauza flu-

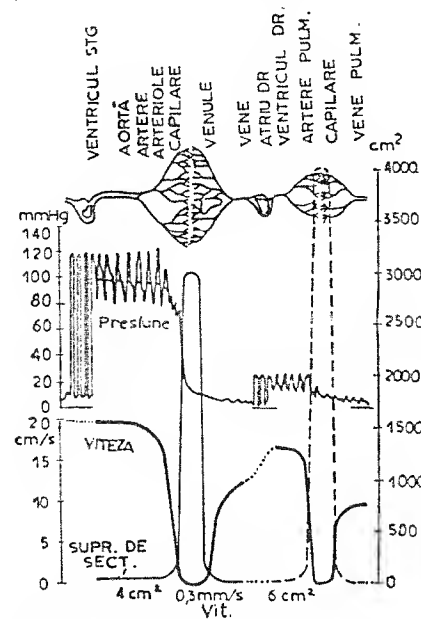


Fig. 187. Relațiile dintre presiune, suprafața de secțiune și viteza de scurgere.

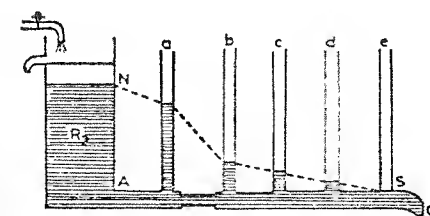


Fig. 188. Scăderea presiunii și vitezei de scurgere prin conducte cu calibru neuniform. R2, rezervor; a, b, c, d, e, conducte cu calibru uniform; între a și b, calibru îngustat.

xului discontinuu, viteza prezintă, de asemenea, o valoare mai ridicată în timpul sistolei decât al diastolei, mai ales în aortă și arterele mari. Dacă în sistolă deplasarea sângelui se realizează la nivelul aortei cu o viteză de 0,4—0,5 m/s, în timpul diastolei aceasta scade până la 0,2 m/s. Atât viteza de scurgere sistolică, cât și cea diastolică, denumită și viteză medie a fluxului, suferă importante modificări în plus sau în minus în funcție de forța de contracție a inimii, gradientul de presiune și debitul cardiac.

Cel de al doilea factor important de influențare a vitezei de deplasare a sângelui prin sistemul vascular este reprezentat de suprafața de secțiune a vaselor. Într-o scurgere și suprafața de secțiune a unui vas oarecare există relații de proporționalitate inversă. Viteza de scurgere scade progresiv pe măsură ce sângele ajunge la nivelul arterelor terminale și arteriolelor, atingând valoarea cea mai joasă de 0,3 mm/s la nivelul capilarelor (de o mie de ori mai mică decât în aortă). Datorită suprafeței mari de secțiune, timpul de trecere a sângelui printr-un capilar de lungime medie (0,5—1 mm) este de aproximativ 2,5 s. Relația dintre suprafața de secțiune totală, presiune și viteza de scurgere este prezentată în fig. 187.

Scăderea vitezei de scurgere este liniară în vasele ce au calibrul uniform și bruscă în cazul vaselor ce au calibrul neuniform, așa cum demonstrează clasică experiență a lui Bernouilli (fig. 188).

Vasele sanguine fiind conducte cu calibrul neuniform, presiunea și

scurgerea nu scad liniar, ci relativ brusc, cea mai brutală scădere producându-se la nivelul teritoriului arteriolo-capilar.

Rezistența mare a acestuia, reducând atât presiunea, cât și viteza de scurgere a sângelui, de aproape 1000 de ori, asigură timpul necesar schimbărilor lichidiene și nutritive dintre sânge și țesuturi.

Debitele de scurgere variază mult de la un organ la altul, precum și de la starea de repaus la cea de activitate. De la cei 5—6 litri de sânge, care reprezintă debitul cardiac de repaus, se poate ajunge la 20—30 de litri în condiții de efort. Distribuția sângelui în cele două situații este schematizată în fig. 189.

De remarcat că în timp ce organele abdominale prezintă o scădere a debitului sanguin în condiții de efort intens, inima, musculatura scheletului și pielea primesc cantități mult mai mari de sânge în unitatea de timp, pe seama creșterii vitezei de circulație și a deplasării unei importante părți din masa sanguină spre organele hiperactive.

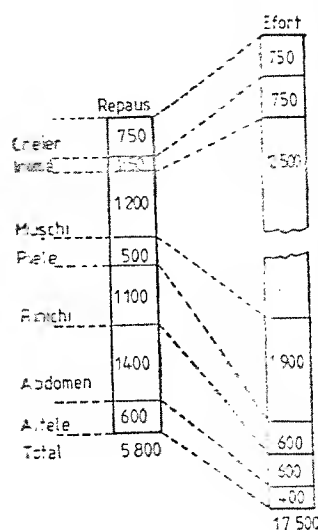


Fig. 189. Distribuția sângelui în repaus și efort.

Metodele de determinare a cantității de sânge care trece printr-un punct oarecare al arborelui vascular sunt numeroase, începând cu tehnicile sângerânde clasice, bazate pe utilizarea rotametrelor, hemodromometrelor și traductoarelor electromecanice racordate la vasul respectiv și sfârșind cu metodele nesângerânde, pletismografice, debitmetrice și electromagnetice moderne. De o mare fidelitate sunt debitmetrul electromagnetic și debitmetrul ultrasonic Doppler. Acestea sunt capabile să înregistreze și variațiile fluxmetrice pulsatile mici și rapide.

### 7.3.2. PRESIUNEA ARTERIALĂ

Forța exercitată de masa sanguină asupra pereților arteriali sub influența activității contractile ritmice a inimii, în vederea deplasării sângelui în arborele vascular închis, poartă numele de presiune arterială. Între fenomenul presional lichidian și gradul de tensionare a peretelui vascular arterial existând relații de directă proporționalitate, cele două fenomene pot fi exprimate fie sub formă de presiune sanguină, fie de tensiune arterială. Datorită acestui fapt, valoarea fenomenului parietal este sensibil egală cu a celui lichidian și invers. De aceea, determinarea presiunii cu care sângele circulă prin artere poate fi realizată la nivel parietal sub forma tensiunii arteriale sau la nivelul coloanei lichidiene propriu-zise în cazul presiunii sanguine. De altfel, mijlocul cel mai comod de apreciere a presiunii sanguine din artere îl constituie măsurarea tensiunii arteriale.

Arterele fiind distensibile, pomparea ritmică a sângelui este pulsatilă și fluctuantă, cu presiune mai mare în timpul sistolei decât al diastolei. La nivelul arterelor mari și mijlocii, de exemplu, presiunea arterială atinge valori de 120—140 mmHg în timpul sistolei și de 70—90 mmHg în diastolă, cu o medie de aproximativ 100 mmHg. Regimul de presiune înaltă din sistemul arterial reprezintă astfel rezervorul permanent de presiune hidrostatică ce asigură forța necesară de propulsie și deplasare continuă a masei sanguine spre teritoriul de schimb arteriolo-capilar al microcirculației.

Atât presiunea sistolo-diastolică, cât și presiunea arterială medie scad progresiv pe măsură ce sângele ajunge la nivelul vaselor cu diametru din ce în ce mai mic datorită rezistenței periferice crescânde. Scăderea presiunii în fiecare segment al arborelui vascular este direct proporțională cu rezistența periferică a segmentului respectiv.

Arteriiolele, prezentând rezistența vasculară cea mai mare, produc scăderea cu aproximativ 50% a presiunii sanguine. La nivelul acestora, presiunea arterială medie scade la 50—55 mmHg, pentru ca în sectorul proximal (arteriolar) al capilarelor să ajungă la 30—35 mmHg, iar în cel distal (capil-

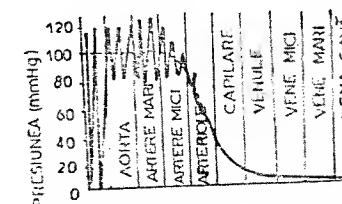


Fig. 190. Presiunea sanguină în diferite sectoare ale circulației sistemice.

larul venos) să atingă doar 10—12 mmHg. Scăderea presiunii continuă în teritoriul venos al circulației de întoarcere, prezentând valori minime de până la 0 sau chiar —2 mmHg în atrul drept (fig. 190).

Grație acestor diferențe mari de presiune, deplasarea sângelui cu viteze și debite variabile se realizează din teritoriile vasculare cu presiuni ridicate spre cele cu presiuni joase, respectiv de la ventriculul stâng la atrul drept în cazul circulației sistemice și de la ventriculul drept la atrul stâng în cazul miciei circulației, pulmonare.

### 7.3.2.1. Factorii determinanți ai presiunii arteriale

Așa cum s-a menționat deja, presiunea cu care sângele circulă în segmentul arterial al arborelui vascular depinde de forța de propulsie a cordului, de masa sanguină circulantă și de rezistența vasculară periferică. În mod schematic, factorii determinanți ai presiunii arteriale pot fi împărțiți în factori fizici și factori fiziologici.

Din prima categorie, a factorilor fizici, fac parte volumul sanguin și structurile elastice ale sistemului arterial.

La rândul lor, factorii fiziologici sunt reprezentați de volumul bătaie, frecvența cardiacă, debitul cardiac și rezistența periferică. Factorii fiziologici acționând prin intermediul unuia sau ambilor factori fizici, forța generată de cord în timpul contracției ventriculare va fi înțreținută de elasticitatea arterelor mari (complanța arterială) și reglată de rezistența periferică a vaselor mici.

*Inima*, ca organ propulsor, intervine prin debitul cardiac, dependent, la rândul său, de forța contractilă a miocardului, de frecvența cardiacă și de întoarcerea venoasă. Cu cât umplerea diastolică este mai bună, cu atât forța de contracție va fi mai mare și debitul sistolic mai crescut, cu răsunet corespunzător asupra debitului cardiac și presiunii arteriale.

Scăderea forței de contracție a inimii în insuficiența cardiacă, reducând debitul bătaie, va predispuce la hipotensiune, paralel cu tulburarea hemodinamicii circulatorii.

Creșterea debitului cardiac produsă de efort sau tahicardia emotivă predispuce, din contră, la hipertensiune arterială.

La rândul său, întoarcerea venoasă, asigurând umplerea diastolică, deține un rol important în producerea variațiilor de debit sistolic și, prin intermediul acestuia, ale presiunii sanguine sistolo-diastolice. Cu cât întoarcerea venoasă va fi mai mare, cu atât umplerea diastolică și cantitatea de sânge propulsat în timpul sistolei în sistemul arterial vor fi mai crescute și presiunea diferențială sistolo-diastolică (presiunea pulsului) mai amplă. Amplitudinea presiunii pulsului depinde și de complianța (distensibilitatea maximă) sistemului arterial. Cu cât complianța va fi mai mare, cu atât creșterea presiunii sub influența volumului bătaie va fi mai mică. Scăderea complianței arteriale la vârstnici de cauză aterosclerotică se însoțește de regulă atât de suprasolicitarea cordului, cât și de creșterea presiunii pulsului.

Timul de eiecție a sângelui din cord în vasele mari afectează, de asemenea, presiunea pulsatilă arterială. În timp ce eiecția rapidă cauzează creșterea presiunii pulsului, propulsia lentă a aceluiași volum de sânge în aortă va determina variații mai mici ale presiunii diferențiale sistolo-diastolice.

În sfârșit, conductele vasculare pot modifica volumul bătaie în funcție de cantitatea de sânge care a trecut din artere în vene, ca factor important al întoarcerii venoase și umplerii diastolice.

Așadar, factorii care afectează presiunea arterială prin intermediul pompei cardiace sunt multipli, începând cu forța și frecvența de contracție a inimii și sfârșind cu întoarcerea venoasă și calitatea peretelui vascular.

*Rezistența conductelor vasculare* reprezintă cel de al doilea factor determinant al presiunii arteriale. Depinzând de diametrul vaselor și de elasticitatea și vasomotricitatea acestora, forța opoantă a aortei și vaselor mari este neglijabilă. Rezistența crește considerabil la nivelul arterelor terminale, arteriolelor și, într-o măsură mai mică, în capilare și venele. Ansamblul acestora constituie vasele de rezistență. Cea mai mare rezistență la flux o prezintă însă regiunea precapilară, cu lumen arteriolar mic și perete muscular bine reprezentat (fig. 191).

Aceasta conferă aproape 50% din rezistența întregului arbore vascular, datorită suprafeței mari de contact și vasomotricității intense, înțreținută pe cale neuro-umorală multiplă. Orice modificare a tonusului arteriolar va determina variații ale irigației sanguine locale cu răsunet tensional adeseori general. În cazul unei vasoconstricții arteriolare de natură simpatică, de exemplu, presiunea sanguină va prezenta valori mai ridicate în segmentul vascular dinaintea locului de îngustare a vaselor, ca urmare a reducerii patului vascular general, și un nivel mai scăzut dedesubtul acestuia. Fenomenul invers, de scădere a presiunii sanguine, va apărea în condițiile reducerii rezistenței periferice arteriolare, determinate de diminuarea tonusului simpatic. Concomitent cu tendința la hipertensiune sau hipotensiune, în primul caz se vor produce tulburări ale irigației periferice de tip ischemic, iar în cel de al doilea caz, vasodilatație arteriolo-capilară (fig. 192).

*Lichidul circulant* din arborele vascular este cel de al treilea factor

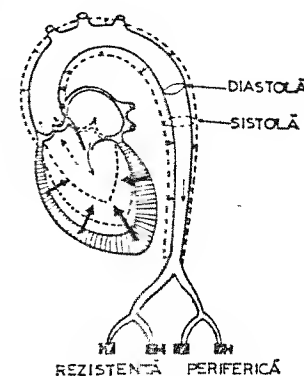


Fig. 191. Rezistența la flux a arborelui vascular arterial.

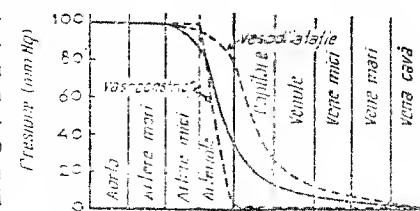


Fig. 192. Efectele vasoconstricției și vasodilatației asupra variațiilor presiunii în diferite segmente vasculare.



determinant al presiunii arteriale. El participă la realizarea și menținerea presiunii arteriale în limite normale pe două căi principale: prima este reprezentată de masa sanguină circulantă, iar cea de a doua, de către vâscozitatea sângelui. De masa sanguină circulantă depind atât încărcarea patului vascular, cât și întoarcerea venoasă, umplerea diastolică și volumul sistolic, care, în funcție de frecvență, asigură debitul cardiac normal sau patologic. Creșterea volumului circulant din cazul retenției sau ingestiei mari de lichide predispune la hipertensiune arterială, iar scăderea masei sanguine prin hemoragii atrage după sine tendința la prăbușire a presiunii arteriale.

Implicațiile presiunale ale vâscozității sângelui ca factor sanguin de modificare a rezistenței vasculare periferice au fost menționate anterior. Procesul de fricțiune dintre elementele seriei roșii ale sângelui și pereții arterelor contribuie la realizarea forței opoente și rezistenței crescute la flux din teritoriul vaselor de calibru mic, cu consecințe importante asupra presiunii sanguine generale. Ca exemplu poate fi reamintită tendința la hipertensiune a subiecților cu poliglobulie hipoxică de cauză normală (altitudine) sau patologică.

### 7.3.2.2. Metode de determinare a presiunii arteriale

Atât presiunea sanguină sistolică, cât și cea diastolică sunt ușor de determinat fie prin metode directe, fie cu ajutorul metodelor indirecte.

Metodele directe (intravasculare) necesită introducerea unei canule sau cateter în arteră, venă sau inimă și conectarea acesteia la un sistem de măsurare și înregistrare a presiunii sistolo-diastolice.

Acest sistem poate fi clasicul manometru cu mercur prevăzut cu flotor în vederea înregistrării sângere a presiunii sanguine sau a unuia din cele trei principale tipuri de transductori electronici de înregistrare rapidă a variațiilor presiunale sistolo-diastolice (fig. 193). Având la bază modificarea capacității (A), inductanței (B) sau rezistenței (C) unei fine membrane metalice plasate în circuit, transductoarele respective convertesc presiunea coloanei de sânge în semnal electric, care se înregistrează apoi pe hârtie fotosensibilă sau cu cerneală. Folosirea transductoarelor electronice evită inerția manometrelor cu mercur, permițând înregistrarea fidelă a variațiilor presiunale de foarte scurtă durată (de peste 100 de cicluri pe secundă). Unul

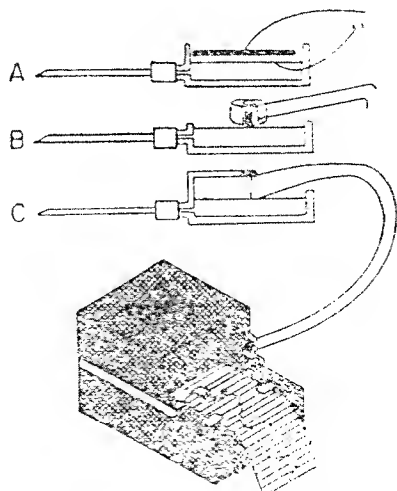


Fig. 193. Transductoare electronice de înregistrare a presiunii sanguine.

din cele mai cunoscute traductoare utilizate la înregistrarea presiunilor vasculare sau intracavitare este elementul Statham.

Înregistrarea presiunii arteriale cu oricare din metodele sângere adevărate evidențiază trei tipuri de unde pe curba presiunale:

- oscilații de ordinul I, de origine cardiacă, determinate de expansiunea ritmică a pereților arteriali produsă de activitatea pulsatilă a inimii;
- oscilații de ordinul II, sau de tip respirator, caracterizate prin tendința la creștere a undelor cardiace sistolo-diastolice în timpul inspirului, urmată de revenire la nivelul inițial în expir. Frecvența oscilațiilor de origine respiratorie este aceea a respirației, de 12—16 cicluri pe minut în condiții de repaus și se datorește relațiilor intercentrale bulbare de vecinătate dintre centrul respirator și cardioacceleratorii;

- oscilații de ordinul III, sau vasomotorii, descrise de Traube-Hering-Meyer, cu frecvență mult mai joasă, doar de 2—3 pe minut. La baza undelor vasomotorii stau variații ale excitabilității centrilor vasomotorii din bulb, cu rol important în menținerea tonusului vascular normal. Amplitudinea lor crește în cazurile de ischemie a centrilor vasomotorii și diminuează odată cu ameliorarea suferinței nervoase centrale provocate de deficitul de oxigen, substanțe nutritive etc. Durata undelor vasomotorii este de cel puțin 10 s, iar intervalul dintre acestea variază în jurul a 25 s.

Metodele indirecte, utilizate curent în practica medicală, au la bază principiul realizării forței opoente cu valoare cunoscută, cu ajutorul unei manșete pneumatice, forță necesară colabării vasului respectiv și scăderii progresive a acesteia până la apariția undelor pulsatile sistolo-diastolice.

Valcarea presiunii cu care sângele circulă în sistemul arterial se poate aprecia palpatoriu, ascultatoriu sau oscilometric.

*Metoda palpatorie*, introdusă de Riva-Rocci (1897), permite măsurarea numai a presiunii sistolice prin perceperea pulsului la una din arterele situate sub locul de aplicare a manșetei. Fiind limitată la semnalul pulsatil sistolic, metoda prezintă dezavantajul că nu oferă informații asupra valorilor presiunii diastolice.

*Metoda ascultatorie*, introdusă de Korotkoff (1905) și perfecționată de Vaquez-Laubry, asigură determinarea atât a presiunii sistolice, cât și a celei diastolice, în funcție de caracteristicile zgomotelor ce pot fi percepute cu ajutorul unui stetoscop plasat sub manșeta pneumatică la nivelul brațului. Acestea se datoresc scurgerii turbulente de sub manșetă, unde lumenul arterei este mai mic. Primul zgomot fin apărut în timpul decompresiei progresive a manșetei, denumit de Korotkoff ton arterial, corespunde presiunii sistolice (maxime), care, depășind forța opoentă din manșetă, forțează sângele să se deplaseze prin regiunea comprimată. Pe măsură ce presiunea din manșetă se reduce, primul zgomot devine tot mai puternic, suflant, pentru ca apoi să scadă în intensitate până la dispariție. Uneori, tonul arterial inițial este urmat de un „gol” ascultatoriu, după care continuă zgomotul suflant vibratoriu de intensitate descrescândă. Presiunea diastolică corespunde presiunii din manșetă, atinsă în momentul când intensitatea zgomotului a scăzut brusc, devenind slab și asurzit (fig. 194).

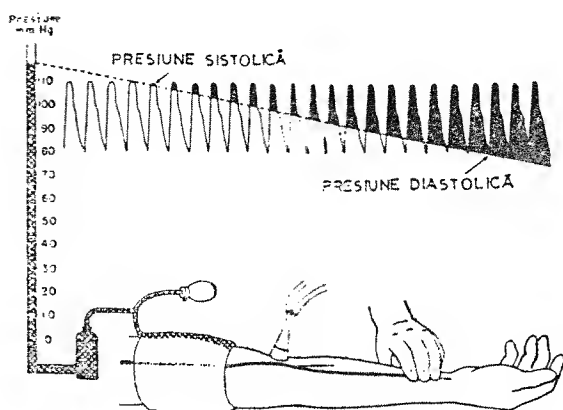


Fig. 194. Măsurarea sfigmomanometrică a presiunii arteriale cu metoda palpatorie și cea ascultatorie.

Citirea presiunilor constatate se face pe sfigmomanometrul cu Hg sau cu capsulă aneroidă (cu cadran), conectat la manșeta pneumatică. Expri-marea valorilor obținute este de regulă în mmHg sau kPa (kilopascali). La 1 mmHg corespund 0,133 kPa. Presiunea sistolo-diastolică de 120/70 mmHg este egală cu 16/9,3 kPa. Unei presiuni sistolo-diastolice de 140/90 mmHg îi corespund 19/12 kPa. Aparatele moderne de măsurare a presiunii arteriale cu metoda ascultatorie, deși au crescut considerabil acuratețea metodei, determinarea impune unele măsuri de precauție, cum sunt poziția atât culcat, cât și în picioare a subiectului, brațul relaxat, la nivelul cordului, repetarea de cel puțin două ori a determinării în fiecare poziție etc.

**Metoda oscilometrică**, imaginată de Pachon, se bazează pe observația făcută anterior de Marey că pulsul arterial prezintă oscilații maxime la presiunea medie. Cum debitul de scurgere a sângelui depinde de nivelul presiunii mijlocii, metoda oscilometrică prezintă avantajul că oferă informații și asupra fluxului sanguin din teritoriul vascular respectiv. Spre deosebire de metoda ascultatorie, care permite determinarea presiunilor sistolică și diastolică, metoda oscilometrică oferă indicații și asupra presiunii medii, denumită și indice oscilometric.

Oscilometrul conceput de Pachon, fiind prevăzut atât cu un manometru de măsurare a presiunii realizate în manșetă, cât și cu o capsulă aneroidă ce indică în paralel amplitudinea oscilațiilor sistolo-diastolice, dă posibilitatea determinării presiunilor sistolice, diastolice și medii în funcție de amplitudinea acestor oscilații. Cât timp presiunea de colabare din manșetă depășește presiunea sistolică a vasului subiacent, acul oscilometrului nu înregistrează nici un fel de oscilații. Primele oscilații de mică amplitudine sunt urmate de creșterea bruscă a acestora, corespunzând presiunii sistolice. Ele ating o amplitudine maximă de

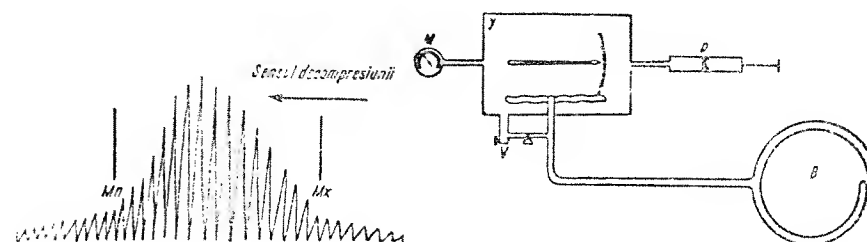


Fig. 195. Determinarea oscilometrică a presiunii arteriale.

85—100 mmHg corespunzătoare presiunii medii, sau indicelui oscilometric. Reducerea acestuia este semn de irigație deficitară, cu valoare diagnostică, terapeutică și prognostică deosebită în arterite, gangrenă etc. Oscilațiile maxime continuă cu unde sistolo-diastolice de amplitudine descrescândă, a căror scădere bruscă corespunde presiunii diastolice (fig. 195).

În felul acesta, metoda oscilometrică permite determinarea nu numai a valorilor presionale sistolo-diastolice, ci și stabilirea indicelui oscilometric, ca mijloc de investigație a circulației periferice.

Înregistrări continue nesăngerânde se pot realiza cu ajutorul metodei tensio-oscilografice (fig. 196).

Acestea utilizează traductoare pneumo-electrice sau piezoelectrice, cuplate cu înregistratoare de oscilație și presiune.

În ultimii ani, se folosesc traductoare multiple prevăzute cu sisteme de amplificare și printr pe calculator controlate de microprocesor. Cu aju-

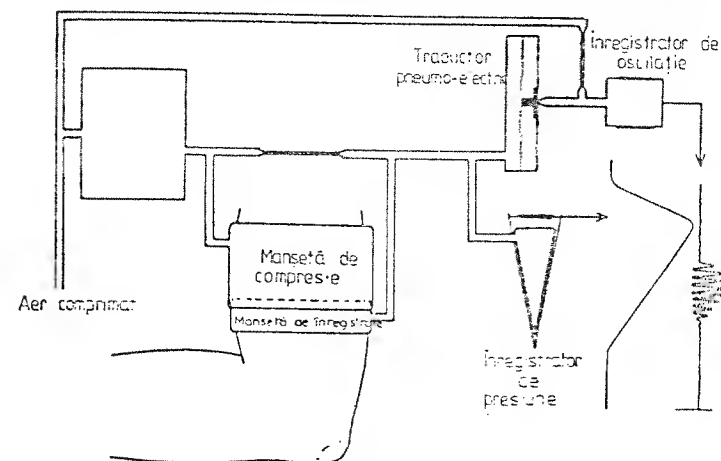


Fig. 196. Înregistrarea tensio-oscilografică a presiunii sistolo-diastolice.

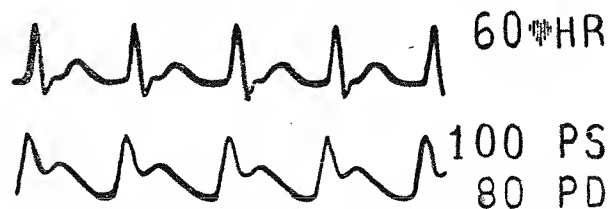


Fig. 197. Monitorizarea ECG și a presiunii arteriale sistolo-diastolice.

torul acestora se pot urmări simultan 4 sau chiar 6 parametri biologici (presiune sanguină, frecvență cardiacă, temperatură, frecvență respirației,  $\text{CO}_2$  etc.) la subiecții monitorizați. Un asemenea sistem de monitorizare a ECG, frecvenței cardiace și presiunii arteriale sistolo-diastolice este prezentat în figura următoare (fig. 197).

#### 7.3.2.3. Tipuri de presiune arterială

La nivelul arterelor mari și mijlocii, presiunea arterială prezintă două principale componente:

- una constantă, dedesubtul căreia presiunea nu coboară și care definește presiunea minimală din timpul diastolei generale;
- una variabilă, care ridică presiunea la o valoare maximală în timpul sistolei ventriculare.

După cum este măsurată în sistolă sau diastolă, se obține presiunea sanguină sistolică și presiunea diastolică.

**Presiunea sistolică** (maximă) este presiunea cu care sângele este propulsat în sistemul vascular arterial în timpul sistolei ventriculare. În sectorul arterial al mării circulații, valorile acesteia la adult ating 120—140 mmHg, în cazul arterelor mari și mijlocii, pentru ca, la nivelul arterelor mici (metatarsiene, de exemplu), presiunea sistolică să coboare la 70—80 mmHg, iar în teritoriul capilar arterial să ajungă la 30—35 mmHg. Faptul se datorește, după cum s-a văzut, rezistenței mari a teritoriului arteriolar, la nivelul căruia debitul pulsatil arterial este transformat în scurgere continuă capilară.

**Presiunea diastolică** (minimă) este presiunea cu care sângele continuă să se deplaseze în arborele vascular arterial în timpul diastolei ventriculare. Valorile sale normale, reprezentând jumătate din valoarea presiunii sistolice plus unu, se datoresc închiderii valvulelor sigmoide la sfârșitul sistolei ventriculare și împiedicării tendinței la refluare a sângelui din aortă spre ventriculul stâng în timpul diastolei. În felul acesta se realizează evitarea prăbușirii presiunii diastolice și fixarea sa în jurul valorilor normale de 70—90 mmHg.

Spre deosebire de presiunea sistolo-diastolică cu care sângele circulează în marea circulație, regimul presional al miciei circulații reprezintă doar a 5-a parte din valorile normale ale acesteia. În timp ce presiunea

sistolică în artera pulmonară este de 25—28 mmHg, presiunea diastolică nu depășește 8—10 mmHg.

**Presiunea medie** reprezintă media presiunilor sistolică și diastolică, cu o valoare ceva mai apropiată de minimă decât de maximă. Mai exact, presiunea arterială medie variază între 95 și 100 mmHg. Ea se calculează adăugând o treime din valoarea presiunii diferențiale (sistolo-diastolice) la cifra presiunii minime.

Presiunea medie, constituind fondul presional permanent de propulsie și irigare a sângelui de la inimă spre țesuturi, asigură irigația și nutriția tisulară. La vârstnici, odată cu reducerea elasticității vasculare, presiunea arterială medie are tendință la creștere și apropiere de valorile maxime.

**Presiunea diferențială** este reprezentată de diferența dintre presiunea sistolică și cea diastolică. În condiții normale, aceasta are o valoare de aproximativ 45—50 mmHg. Reflectând variațiile presionale sistolo-diastolice, se mai numește și *pulsul presiunii*. Contrar vitezei de deplasare a sângelui, care scade progresiv în teritoriul arterelor de calibru mic, pulsul presiunii rămâne la un nivel suficient de ridicat. Grație intervenției valvulelor aortice, elasticității arteriale și rezistenței periferice, presiunea se menține ridicată la începutul sistolei următoare.

După cum presiunea diferențială are tendință la scădere sau creștere pe seama apropierii sau depărtării valorilor minime de ale maximei, presiunea arterială poate fi de tip convergent sau divergent.

**Presiunea convergentă** este presiunea arterială cu minima crescută pe fondul unei maxime normale. În acest caz, presiunea minimă, depășind  $1/2 + 1$  din valoarea maximei, va fi mai apropiată de presiunea sistolică. Asemenea situații se întâlnesc la persoanele surmenate, cu fenomene de simpatotonie constituțională sau la pacienții cu boli de rinichi, al căror tonus vascular este crescut datorită hiperactivității sistemului renină-angiotensină.

**Presiunea divergentă** se caracterizează prin tendința la scădere a presiunii minime, diastolică, cu menținerea presiunii sistolice în limite normale. Fenomenul se întâlnește fie la sportivii vagotoni bine antrenați, fie la pacienții cu insuficiență aortică. În ambele cazuri, presiunea diferențială crește ca urmare a coborârii minime sub valorile normale, în timp ce maxima rămâne practic nemodificată.

Presiunea exercitată de masa sanguină asupra pereților nu coboară la zero nici după oprirea cordului și dispariția oscilațiilor sistolo-diastolice, ci rămâne ușor pozitivă, datorită unui oarecare grad de supraîncărcare a patului bazal.

#### 7.3.2.4. Manifestări periferice ale presiunii arteriale

În afara fenomenelor presionale centrale de la nivelul pompei cardiace și arterelor mari și mijlocii, un interes teoretic și practic deosebit prezintă manifestările periferice ale presiunii sanguine. Acestea sunt reprezentate de pulsul arterial și de pulsul total sau volumetric.

**Pulsul arterial** constă în distensia pereților arteriali din timpul sistolei ventriculare, determinată de creșterea presiunii și diametrului arterei comprimate pe un plan osos. Expansiunea ritmică a arterelor periferice se datorește propagării cu viteză mare a unei vibrații vasculare produse de expulzia sângelui sub presiune din inimă în vasele mari. Spre deosebire de viteza de deplasare a sângelui, care atinge în timpul sistolei ventriculare doar 0,4—0,5 m/s, unda pulsatilă arterială se propagă cu viteze de 4—6 m/s. Viteza unei pulsații depinde de elasticitatea sistemului arterial.

Factorii care determină pulsul arterial țin de volumul bătaie al cordului și de complianța (distensibilitatea totală) a arterelor. Cu cât va fi mai crescut volumul sistolic, cu atât cantitatea de sânge propulsată în artere la fiecare bătaie va fi mai mare și, astfel, oscilațiile pulsației sistolo-diastolice vor fi mai ample. Pe de altă parte, cu cât complianța sistemului arterial va fi mai mare, cu atât presiunea pulsației determinată de volumul de sânge pompat în artere va fi mai mică. În ultimă instanță, orice alterare circulatorie care afectează unul din acești doi factori (volum sistolic și complianță arterială) modifică și pulsul arterial sau presiunea pulsului (după autorii anglo-saxoni).

Dintre factorii modificatori ai volumului sistolic fac parte caracterul eiecției din cord, creșterea ritmului cardiac, scăderea rezistenței periferice și variațiile întoarcerii venoase. Ejecția rapidă, de exemplu, va determina o presiune a pulsului mai mare decât eiecția prelungită. La rândul său, creșterea frecvenței cardiace în condițiile unui debit cardiac constant va avea drept urmare scăderea volumului sistolic și a presiunii pulsului. În sfârșit, reducerea rezistenței periferice, permițând trecerea mai rapidă a sângelui din artere în vene, va determina, ca și creșterea întoarcerii venoase, o amplificare a presiunii pulsului.

În contrast cu multitudinea factorilor care pot modifica volumul sistolic, complianța vasculară este afectată numai în cazurile de alterare a distensibilității peretelui arterial la vârstnici și aterosclerotici în general.

Caracterele (calitățile) pulsului arterial pot fi apreciate palpatoriu sau înregistrate cu ajutorul sfigmografelor de diverse tipuri (pneumatice, manometrice, traductoare electromecanice, fotoelectrice etc.).

Prin simpla palpate a unei pulsații de la nivelul unei artere superficiale se pot obține o serie de informații asupra stării normale sau patologice a sistemului cardio-vascular, în funcție de frecvență, ritm, amplitudine, duritate și intensitate.

Frecvența și ritmul regulat sau neregulat dau indicații asupra activității cardiace. Amplitudinea și duritatea, pe de altă parte, sunt direct proporționale atât cu forța de contracție a miocardului și eiecția sângelui din cord, cât și cu elasticitatea vasculară. Persoanele cu tonus vascular crescut, ca și cele aterosclerotice, prezintă pulsul mai amplu și mai dur. Vasomotricitatea sezonieră se reflectă, de asemenea, asupra amplitudinii pulsului arterial, dând pulsul de iarnă sau de vară. La rândul său, intensitatea depinde mai mult de componenta vasculară decât de cea car-

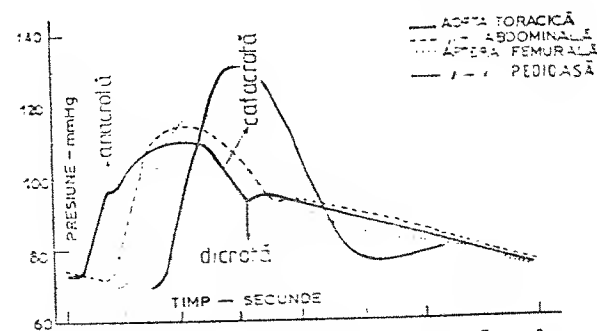


Fig. 198. Pulsul arterial la niveluri arteriale diferite.

diacă, inclusiv de nivelul presiunii arteriale medii. În timp ce la bolnavii cu insuficiență aortică pulsul arterial este sătăreț și depresibil, la cei cu hemoragii grave devine filiform, abia perceptibil. Înregistrarea pulsului arterial poartă numele de sfigmogramă. Sfigmografia poate fi practică la nivelul uneia din arterele mari (subclavie, carotidă) sau mici (radială, pedioasă etc.). În primul caz se va înregistra pulsul central, iar în cel de al doilea, pulsul periferic.

Indiferent de locul de înregistrare a pulsului arterial, sfigmograma va prezenta o linie ascendentă, denumită undă anacrotă, produsă de creșterea bruscă a presiunii, urmată de o pantă descendentă lentă — undă catacrotă, prevăzută cu o incizură, cunoscută sub numele de undă dicrotă. Aceasta marchează blocarea tendinței la refluxare a sângelui la sfârșitul sistolei ventriculare prin închiderea valvulelor sigmoide aortice (fig. 198).

De remarcat pulsul la pedioasă mai amplu decât în arterele mari, datorită însumării unei reflectate cu componenta pulsației directe.

Dicrotismul marcat este, alături de presiunea diferențială mare, semn de insuficiență aortică.

La nivelul capilarelor, pulsul arterial dispare, ca urmare a amortizării unei pulsații de către vasele de rezistență. Pulsul capilar este totuși prezent în anumite stări patologice, cum sunt: presiunea diferențială mare din insuficiența aortică, dilatația exagerată a arteriolelor, ductul arterial sau ritmul cardiac foarte lent.

**Pulsul total, sau volumetric**, este reprezentat de variațiile pulsației sistolo-diastolice de la nivelul unui organ sau segment al corpului. Aceste variații pot fi apreciate în funcție de volumul organului sau segmentului respectiv cu ajutorul metodei pletismografice. Pletismografele sunt aparate care permit înregistrarea variațiilor de volum prin intermediul unei coloane de apă sau aer, cuprinsă între pereți rigizi ai acestora și organul respectiv. Variațiile sunt înregistrate cu ajutorul unei penițe inscriptoare sau al traductoarelor electrice, pneumo-electrice, electro-mecanice etc.

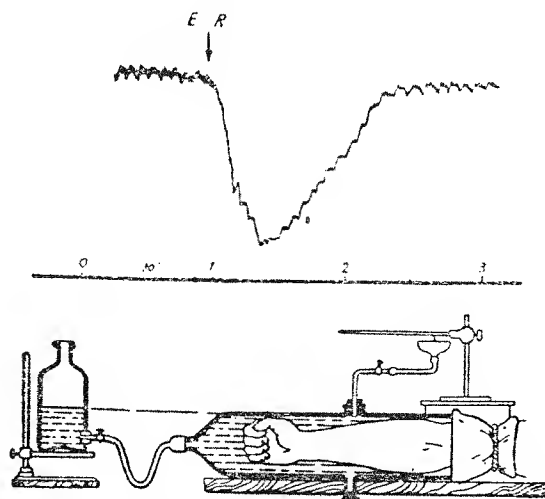


Fig. 199. Inregistrare pletismografică înainte și în timpul testului „la rece” (ER).

Curba pletismografică prezintă aceleași trei tipuri de unde ca și presiunea sanguină: unde de origine cardiacă, respiratorie și vasomotorie. Excitațiile directe sau reflexe ale teritoriului investigat determină variații ale curbei pletismografice de tip vasoconstrictor sau vasodilatator. Contrar curbei presionale arteriale, vasoconstricția se va exprima pletismografic prin scăderea curbei, iar vasodilatația prin creșterea acesteia, ca urmare a modificărilor de volum ale organului respectiv (fig. 199).

În afara testării reactivității vasculare, înregistrările pletismografice pot fi folosite ca metodă de apreciere a debitului sanguin dintr-un membru sau segment al acestuia. Dacă se blochează întoarcerea venoasă cu ajutorul unei manșete pneumatice plasate la rădăcina membrului sau segmentului luat în studiu, teritoriul subiacent își crește volumul, întrucât sângele continuă să treacă din artere în vene atât timp cât presiunea din manșetă este inferioară presiunii arteriale diastolice. Analiza curbei pletismografice permite să se calculeze debitul sanguin arterial în segmentul de membru explorat.

### 7.3.2.5. Variațiile presiunii arteriale

Deși presiunea cu care sângele circulă în arborele vascular arterial se menține în limite constante, ea poate prezenta variații în plus sau minus, fie normale, fie patologice.

Dintre variațiile normale fac parte variațiile determinate de vârstă, activitate sau repaus, poziția corpului, factori de mediu (temperatură, presiune etc.).

La naștere, presiunea sanguină este doar de 55–60/40 mmHg, valori incompatibile cu viața, la adult. La un an, tensiunea arterială este deja 80–85/60 mmHg, pentru a crește progresiv până la pubertate, când atinge valoarea medie de 120/80 mmHg, egală cu cea de la adult. După 50 de ani apare tendința la creștere și fixare a acestor valori la limita superioară de 140–145/90–95 mmHg. Datorită reducerii elasticității, minima poate crește la bătrâni într-o măsură mai mare decât maxima.

Starea de repaus și de activitate este, de asemenea, un factor de variație a presiunii sanguine. Efortul fizic predispoze la creșterea presiunii arteriale prin mecanismul măririi debitului cardiac, ca urmare a tahicardiei și activării întoarcerii venoase de către contracția musculaturii striate. Răspunsul presor la efort diferă, după cum este vorba de persoane antrenate sau neantrenate. În timp ce subiecții antrenati reacționează prin tahicardie și hipertensiune moderată, cei neantrenați prezintă de regulă răspunsuri cardio-vasculare brutale la efort. Datorită suprasolicității cordului, aceștia din urmă pot prezenta fenomene de colaps cardiac sau chiar edem pulmonar acut. Efortul fizic determină creșterea debitului cardiac pe seama volumului bătaie la persoanele antrenate și a tahicardiei la cele neantrenate. Modificările cardio-vasculare din efort sunt prezentate în fig. 200.

Simpla modificare a poziției corpului este capabilă să producă unele variații decelabile ale presiunii sanguine. Poziția ortostatică predispoze la hipotensiune și ischemia centrilor, datorită tendinței la cădere a sângelui în jumătatea inferioară a corpului. Așezarea subiecțului în poziție clinostatică restabilește echilibrul hemocirculator, tulburat de ortostatism (fig. 201).

În mod normal, tendința la hipotensiune ortostatică este contracarată de reacțiile reflexe simpatice vasoconstrictoare din segmentul inferior, care, opunându-se sustragerii prin cădere și stază a unei părți din masa sanguină, asigură irigarea satisfăcătoare a restului organismului, inclusiv a teritoriului nervos cefalic. Interesantă din acest punct de vedere este proba ortostatismului și atropinei, introdusă de Danielopolu: scăderea presiunii sanguine și tahicardia din momentul trecerii de la clinostatic la ortostatism este mai intensă la vagotonici decât la simpatonici și necesită o cantitate mai mare de atropină pentru a fi contracarate (peste 2 mg atropină). Reacții inverse, de tip presor, apar la simpatonici, fiind intensificate de atropină.

Factorii de mediu, temperatura, stresul emoțional etc. produc, de asemenea, variații tranzitorii ale presiunii sanguine. Spre deosebire de frig, care provoacă vasoconstricție și tendință la hipertensiune, căldura predispoze la vasodilatație și hipotensiune. Stresul emoțional și reacțiile de furie sau agresivitate se însoțesc de fenomene de predominanță simpatice, de tip tahicardizant și vasoconstrictor.

Creșterile patologice ale presiunii sanguine se întâlnesc în hipertensiune, feocromocitom, hipertensiune arterială esențială și reno-vasculară etc.

Scăderea presiunii sanguine poate apărea în hemoragii, anemii și insuficiența corticosuprarenală prin reducerea masei lichidiene circu-

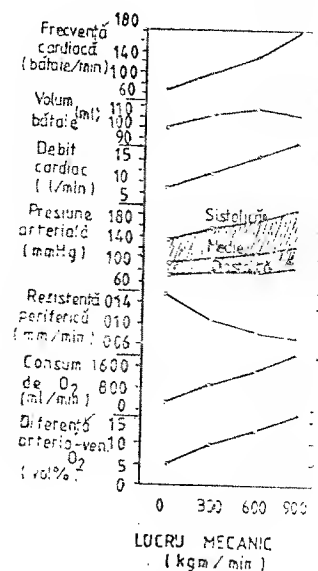


Fig. 200. Modificări cardio-vasculare produse de efortul fizic.

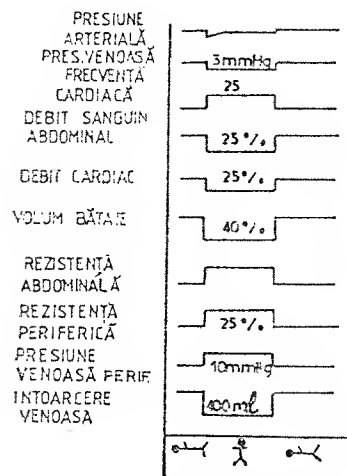


Fig. 201. Reacții cardio-vasculare în clinostatism.

lante, precum și în insuficiența cardiacă, hipotensiune ortostatică, șoc și colaps, ca urmare a alterării funcției contractile a inimii sau vasomotorii a sistemului tensio-reglator. Atât staza retrogradă din insuficiența cardiacă, cât și exoplasmia din șoc sustrag din circulație importante cantități de masă sanguină, care duc, în final, ca și în cazul hipotensiunii ortostatice, la scăderea presiunii arteriale.

### 7.3.3. REGLAREA PRESIUNII ARTERIALE

Starea de echilibru și stabilitate autoîntreținută a presiunii sanguine, denumită homeostazie circulatorie, se realizează și se menține în limite normale cu ajutorul sistemului tensio-reglator prin mecanisme neuro-umorale generale și locale. Termenul homeostazie, introdus de Cannon (1930) pentru a sublinia inițial constanța mediului intern — semnalată încă din secolul trecut de Cl. Bernard (1858), a fost extins ulterior la toate funcțiile organismului care beneficiază de mecanisme de autoreglare și control, capabile să asigure stabilitatea și menținerea funcției respective în limite mai mult sau mai puțin constante.

În cazul homeostaziei circulatorii, aceasta este consecința autoreglării cardio-vasculare pe cale dublă, nervoasă și umorală. În timp ce componenta nervoasă realizează reglarea de scurtă durată a circulației,

componenta umorală prelungește în timp efectele acesteia, asigurând reglarea de lungă durată.

Excitantul fiziologic al reglării neuro-umorale a circulației, în general, și presiunii sanguine, în particular, este reprezentat de nivelul însuși al tensiunii arteriale, pe de o parte, și de constituenții plasmiei, pe de altă parte.

Deși Morat semnalase încă din 1898 că: „presiunea reglează presiunea”, mecanismul tensio-reglator prin care se realizează această autoreglare a fost stabilit de abia după descoperirea zonelor reflexogene sino-carotidiană (Heymans, 1933) și endocardo-aortică (Comroe, 1939).

#### 7.3.3.1. Reglarea nervoasă

Reglarea nervoasă asigură pe cale reflexă restabilirea promptă a dezechilibrelor hemodinamice create, constituind primul mijloc de apărare contra pericolului de dereglare circulatorie. Reacțiile cardio-vasculare rezultate se produc cu participarea obligatorie a zonelor reflexogene, căilor aferente, centrilor neuro-reflexi bulbari și a inervației aferente simpatico-parasimpatice, care guvernează activitatea organelor efectoare, reprezentate de mușchiul cardiac și arborele vascular.

a) Zonile reflexogene sino-carotidiană și endocardo-aortică sunt structuri neuro-vasculare, bogate în țesut elastic și elemente nervoase presensibile și chemosensibile, cu sensibilitate maximă la variațiile de presiune, întindere sau compoziție chimică a sângelui circulant, situate la nivelul vaselor mari de la baza inimii și gâtului. În afara zonelor reflexogene clasice, există un număr suficient de alte structuri diferențiate histo-fiziologic, sensibile la variațiile de presiune și compoziție chimică a sângelui, cum sunt cele de la nivelul auriculelor, ventriculului stâng, arterei mezenterice superioare, globului ocular, aparatului vestibular, arterelor vertebrale, joncțiunii tiro-carotidiene etc.

Reful cel mai important în reglarea fiziologică a activității cardio-vasculare revine însă presoreceptorilor și chemoreceptorilor de la nivelul sinusului carotidian și regiunii endocardo-aortice, care îndeplinesc rol de traductori ai variațiilor de presiune și compoziție chimică a sângelui în influx nervos (fig. 202).

Sub influența impulsurilor nervoase provocate de stimularea fizică sau chimică a acestor zone apar reacțiile cardio-vasculare compensatorii, de sens invers celor

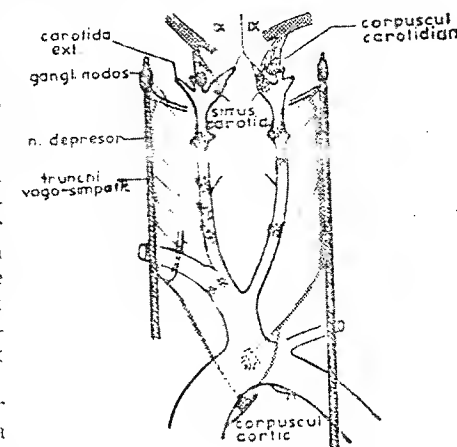


Fig. 202. Zonile reflexogene sino-carotidiană și endocardo-aortică.



care le-au generat, în vederea restabilirii rapide a echilibrului hemocirculator. În general, presoreceptorii (baroreceptorii) sino-carotidieni și endocardio-aortici acționează în sens inhibitor asupra centrilor vasomotori din bulb. Excitarea lor, indusă de creșterea presiunii sanguine peste valorile normale, deprimă centrii vasomotori și cardiaci bulbari, determinând vasodilatație periferică, bradicardie și diminuarea forței de contracție a inimii. Scăderea presiunii arteriale sub limite normale, reducând influența inhibitoare a zonelor reflexogene asupra centrilor cardio-vascolari din bulb, va determina, din contră, creșterea presiunii sistemice. Reacțiile cardio-vasculare compensatoare produse de distensia în plus sau în minus a celor două zone reflexogene ilustrează funcția tampon a acestora.

b) Căile aferente, de legătură a zonelor receptoare sino-carotidiană și endocardio-aortice cu centrii vegetativi bulbari, sunt reprezentate de nervii depresori (frenatori), descriși de Hering (1924) și Ludwig-Cyon (1867). Primul, denumit și nervul carotidian, aparține glosotaringianului, iar cel de al doilea este ram senzitiv al pneumogastricului (vezi fig. 202). În timp ce secționarea chirurgicală a acestora provoacă binecunoscuta hipertensiune neurogenă de defrenare, excitarea electrică a capătului lor central determină bradicardie și hipotensiune arterială. Aceste fapte experimentale, fiind confirmate de înregistrările descărcărilor electrice ale nervilor frenatori din timpul creșterii și scăderii presiunii de perfuzie a sinusului carotidian izolat, demonstrează rolul fiziologic inhibitor al zonelor reflexogene și al căilor aferente respective asupra centrilor vasomotori. Înlocuirea sinusului carotidian cu un *pace-maker* emițător de salve neuro-reflexe inhibitoare a dus, de altfel, la obținerea unor rezultate promițătoare în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

La nivelul auriculului drept se găsesc, de asemenea, receptori sensibili la variațiile de presiune și întindere a fibrelor musculare auriculare, a căror stimulare provoacă tahicardie reflexă. Efectul tahicardizant al distensiei auriculare, cunoscut sub numele de reflex Bainbridge, se datorește inhibării nucleului dorsal al vagului de către impulsurile nervoase plecate de la nivelul acestor receptori pe cale vagală și apare ca mijloc de apărare a cordului față de supraîncărcarea auriculului drept.

La rândul său, distensia auriculului stâng provoacă pe cale aferentă vagală diureză reflexă prin inhibarea secreției de hormon antidiuretic, în vederea eliminării excesului de apă și descărcării patului vascular (fig. 203).

În afara receptorilor arteriali și auriculari, un rol mai puțin fiziologic și predominant patologic îl au reflexele cardio-vasculare cu punct de plecare ventricular. Stimulii nocivi fizici și chimici aplicați asupra ventriculului stâng, de exemplu, produc reacții neuro-reflexe hipotensoare. Injectarea de substanțe iritante în circulația coronariană, ca și obstruarea acesteia cu sfere de sticlă sau plastic sunt urmate de prăbușirea presiunii sanguine. Fenomenul, cunoscut sub denumirea de reflex Bezold-Jarish, pare a fi de o deosebită importanță în producerea colapsului vascular din infarctul miocardic.

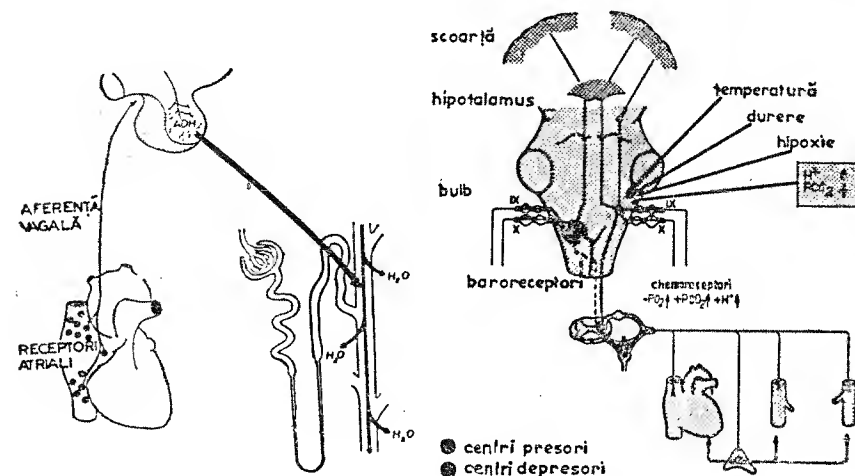


Fig. 203. Reflexul atrial inhibitor al secreției de hormon antidiuretic (ADH).

Fig. 204. Centrii vasomotori, cu principalele lor căi aferente și eferente.

Reacții neuro-reflexe depresoare provoacă și stimularea mecanică a receptorilor de la nivelul globilor oculari și aparatului vestibular. Compresia globilor oculari este urmată, la majoritatea subiecților normali, de scăderea frecvenței cardiace (reflexul Aschner-Dagnini).

În afara zonelor reflexogene clasice și a căilor aferente specifice, există așadar numeroase alte teritorii receptoare, a căror stimulare poate induce, prin intermediul căilor nespecifice extero-, intero- sau proprioceptive și al formațiunii reticulate, excitarea sau inhibarea centrilor vasomotori.

c) Centrii reflectivității cardio-vasculare sunt situați în substanța reticulată de la baza creierului, cu sediul bulbo-protuberanțial.

În partea antero-laterală a formațiunii reticulate bulbo-protuberanțiale se găsesc centrii presori vasoconstrictori și cardioacceleratori, care, acționând cu o frecvență de 1—2 impulsuri descărcate pe secundă asupra sistemului nervos simpatic din măduva spinării, întrețin tonusul bazal al vaselor și, într-o măsură mult mai mică, pe acela al cordului (fig. 204).

Stimularea predominantă directă sau reflexă a acestora provoacă, prin intermediul coloanei intermedio-laterale simpatică a măduvei toraco-lombare, fenomene de vasoconstricție, tahicardie și de creștere a rezistenței periferice, însoțite de hipertensiune arterială.

În porțiunea postero-mediană a complexului neuro-reflex bulbar se găsesc centrii depresori vasodilatatori și cardioinhibitori, care influențează indirect funcția circulatorie, inhibând centrii vasoconstrictori și stimulând nucleul motor dorsal al vagului, prevăzut cu acțiuni cardio-inhibitorii. Grație acestor interrelații morfo-funcționale ale centrilor or-

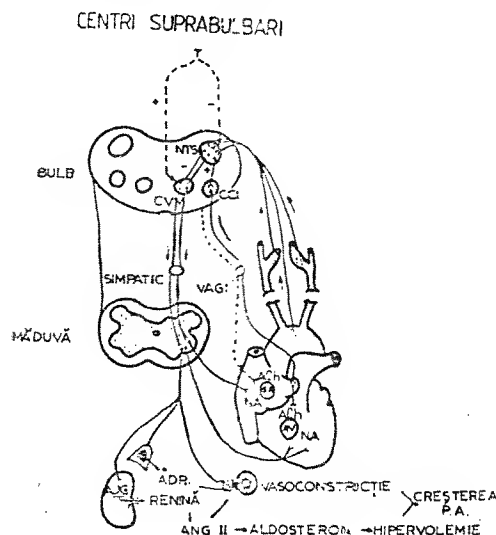


Fig. 205. Relațiile funcționale ale nucleului tractusului solitar (NTS) cu centrii vasomotori (CVM) și cardioinhibitori (CCI). ACh, acetilcolină, ADR, adrenalină, NA, noradrenalină. AJG, aparat juxtaglomerular. PA, presiune arterială.

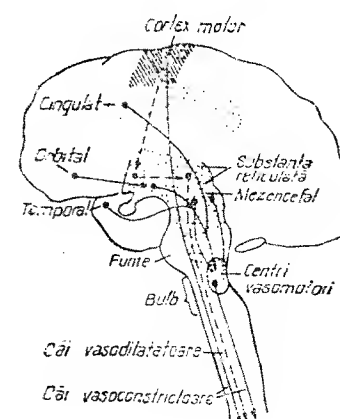
gano-vegetativi bulbari, efectul cardioaccelerator coexistă cu cel cardio-inhibitor însoțit de reacții vasodilatatoare.

Înainte de a ajunge la nivelul centrilor vasomotori și al nucleului dorsal al vagului, majoritatea aferențelor vagale fac sinapsă în nucleul tractusului solitar (NTS). Prin intermediul acestuia, aferențele baroreceptoare vagale stimulează centrii cardioinhibitori și nucleul dorsal al vagului, paralel cu inhibarea centrilor vasomotori (fig. 205).

Distrugerea sa electrolică provoacă creșterea brutală a presiunii arteriale. Centrii vasomotori și cardiomotori bulbo-protuberanțiali constituie de fapt un tot unitar, cu rol de veritabil barostat, prevăzut cu tonus și automatism propriu, întreținut de variațiile bioxidului de carbon și ionilor de hidrogen din sânge.

Tonusul centrilor reflecși cardio-vascolari este influențat de aferențele sosite atât de la nivelul zonelor reflexogene specifice (baroreceptoare, chemoreceptoare), cât și din alte teritorii senzoriale (nociceptive, auditive, vizuale etc.) pe calea formațiunii reticulate și este controlat în permanență de centrii organo-vegetativi supraincienți. Aceștia se găsesc în formațiunea reticulată mezencefalo-diencefalică, hipotalamus, rinencefal și chiar în scoarța cerebrală premotorie. Prin relații intercentrale de diverse tipuri, centrii nervoși supraincienți pot influența atât în sens excitator, cât și în sens inhibitor activitatea centrilor vasomotori bulbari. Hipotalamusul, îndeosebi, joacă un rol important în integrarea și coordonarea circulației prin intermediul centrilor cardio-vascolari din bulb. Porțiunea sa posterioară, bogată în catecolamine și serotonină (Vcgt, 1954), integrează și coordonează activitatea sistemului simpatico-adrenergic,

Fig. 206. Arii cortico-subcortice implicate în reglarea nervoasă a circulației.



sub raport vasoconstrictor, termogenetic și ergotrop în general, iar par-gestivi, neurosecretori etc.

Întegrând componentele somatice cu cele vegetative, hipotalamusul asigură, în același timp, producerea reacțiilor somato-vegetative adecvate diverselor acte comportamentale (alimentare, sexuale, de agresivitate, apărare etc.).

La rândul său, hipotalamusul este supus influențelor excitatoare și inhibitoare de la nivelul paleocortexului (rinencefalului) și neocortexului cerebral. Complexul rinencefalo-hipotalamic, guvernând prin bucla Papez viața psiho-emoțională, afectează profund activitatea centrilor organo-vegetativi din hipotalamus și, prin intermediul acestora, echilibrul simpatico-parasimpatic cu răsunet cardio-vascular periferic. Pe această cale, emoțiile, starea de anxietate sau furie produc modificări ale ritmului cardiac și de vasomotricitate.

Neocortexul, de asemenea, exercită influențe activatoare și inhibitoare asupra centrilor vasomotori bulbari, cu sau fără participarea hipotalamusului, ca verigă intermediară. În timp ce stimularea ariei premotorii (girus sigmoid anterior) provoacă reacții vasoconstrictoare și presoare generale, excitarea cortexului motor determină, odată cu răspunsul contractil muscular, vasodilatație la nivelul musculaturii scheletice în stare de activitate (fig. 206).

La sportivii bine antrenați, aceasta poate chiar anticipa contracția musculară. Reacțiile vasomotorii de origine corticală se produc fie pe cale directă cortico-spinală, ca în cazul vasodilatației din mușchii scheletici, fie indirect, prin releul hipotalamic și bulbar. De menționat că majoritatea influențelor nervoase centrale se exercită prin intermediul cordoanelor simpatiche intermedio-laterale și al centrilor vasomotori din măduva spinării.

Șocul spinal, produs de secțiunea măduvei la nivelul lui C<sub>7</sub>, demonstrează participarea centrilor vasomotori medulari la menținerea tonusului vascular, în general, și la producerea reacțiilor vasomotorii segmentare, în particular.

Excesul de H<sup>+</sup> și CO<sub>2</sub>, dublat de deficitul de O<sub>2</sub>, activează centrul vasomotori, favorizând apariția undelor de ordinul al 3-lea (vasomotorii) pe curba presională sanguină și, în final, creșterea presiunii arteriale. Hiperventilația pulmonară predispune, din contră, la hipotensiune, ca urmare a scăderii tonusului centrilor vasomotori în lipsa ionilor de hidrogen și CO<sub>2</sub> (acapnee). Variațiile de temperatură determină, de asemenea, modificări vasomotorii compensatoare, cu participarea centrilor termoregulatori din hipotalamus. În timp ce scăderea temperaturii ambiante provoacă vasoconstricție prin mecanismul stimulării centrilor termogenetici din hipotalamusul posterior, unde predomină nucleii vegetativi simpatici, creșterea temperaturii produce vasodilatație de natură parasimpatică, generată de excitarea centrilor termolitici din hipotalamusul anterior.

Ischemia centrilor organo-vegetativi din trunchiul cerebral, indusă de creșterea presiunii lichidului cefalorahidian, se însoțește, de regulă, de hipertensiune arterială reflexă (*reflexul Cushing*), dublată de unde vasomotorii (Traube-Hering) și respiratorii compensatoare.

d) Căile eferente sunt reprezentate de fibrele parasimpatice din trunchiul vagului și, mai ales, de elementele nervoase ale simpaticului toraco-lombar (fig. 207).

Primele, acționând în sens inhibitor numai asupra cordului, întrețin tonusul vagal al inimii și, prin intermediul acestuia, influențează negativ debitul cardiac și funcția circulatorie. Secționarea vagilor în regiunea cervicală este urmată, de altfel, de tahicardie și de hipertensiune arterială tranzitorie de defrenare.

Fibrele parasimpatice de pe traiectul nervilor cranieni VII și IX acționează limitat asupra unor teritorii glandulare cefalice, iar parasimpaticul sacrat influențează în sens vasodilatator doar sfera pelvină.

În schimb, componenta simpatico-adrenergică controlează atât activitatea ritmică a pompei cardiace, cât și întregul teritoriu vascular (fig. 208).

Acțiunea vasculară a sistemului eferent simpatic depinde de tonusul centrilor vasomotori și de teritoriul asupra căruia acționează. La nivelul arterelor, mai exact al arteriolelor aparținând circulației generale, simpaticul este vasoconstrictor. Una din primele dovezi experimentale privind influența sistemului nervos simpatico-adrenergic asupra vaselor a fost adusă de Cl. Bernard (1852), care, secționând simpaticul cervical la iepure, a obținut vasodilatație și creșterea temperaturii urechii de partea respectivă: prin excitarea capătului periferic al acestuia, a produs efecte contrarii de tip vasoconstrictor. În anumite teritorii vasculare (mușchi striat, inimă, creier), descărcările eferente simpatică acționează în sens dilatator, printr-un mecanism amplu discutat în literatură. După majoritatea autorilor, atât acțiunea stimulantă cardiacă, cât și cea dublă

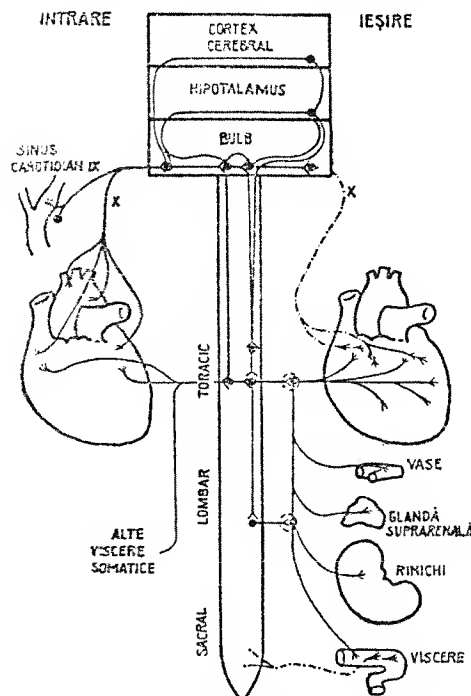


Fig. 207. Căi eferente simpatico-parasimpatice.

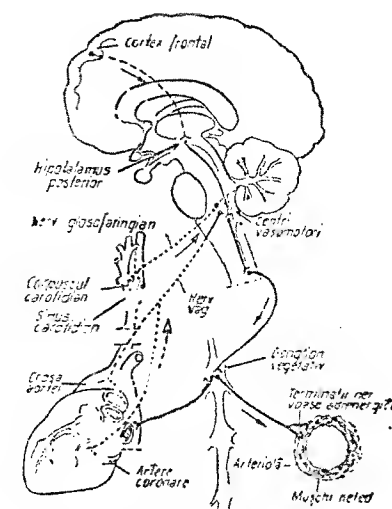


Fig. 208. Controlul reacțiilor simpatico-parasimpatice cardio-vasculare.

vasculară se datorează efectelor musculare, directe, asupra unor receptori specifici și efectelor metabolice, indirecte, ale mediatorilor simpatico-adrenergici, noradrenalina și adrenalina. Răspunsurile vasculare de un sens sau altul depind, după Ahlquist (1948), de predominanța receptorilor adrenergici de tip alfa (vasoconstrictori) sau beta (vasodilatatori) din intimitatea peretelui vascular. În afara simpaticului cu cele două tipuri de receptori adrenergici, un rol important deține, în vasomotricitate, simpaticul dilatator colinergic. După Folkow și Uvnäs (1954), acesta ar produce pe cale cortico-hipotalamo-spinală vasodilatația neuro-reflexă de la nivelul musculaturii striate în stare de activitate.

Printr-un mecanism similar, de natură simpatico-colinergică, se realizează și vasodilatația cutanată din timpul secreției sudorale. Fenomenul, fiind potențat de ezerină și suprimat prin atropină, pare a avea la bază participarea acetilcolinei ca substanță mediatoră. Stimularea fibrelor simpatică colinergice de la nivelul glandelor sudoripare duce însă și la formarea de bradikinină, puternic vasodilatatoare. Participarea acestora la producerea transpirației din timpul fenomenelor de predomi-

nanță simpatică (efort fizic, emoții, agresivitate etc.) este în prezent unanim admisă.

Intricarea neuro-umorală dintre structurile simpatico-adrenergice, pe de o parte, și cele colinergice, pe de alta, dublată de interdependența simpatico-parasimpatică fac adeseori dificilă identificarea și diferențierea lor morfo-chimică și funcțională. Pe plan funcțional, descărcările eferente simpatică acționează simultan pe cord, vene și artere, determinând răspunsuri compensatoare din partea întregului aparat cardio-vascular. Luate în ansamblu, acestea sunt de tip vasoconstrictor, tahicardizant și hipertensiv. Hipertensiunea realizată de fenomenele de predominanță simpatico-adrenergică se datorește creșterii atât a debitului cardiac, cât și a rezistenței periferice.

Intensitatea reacțiilor reflexe vasculare depinde de bogăția inervației simpatică din teritoriul respectiv și de tonusul centrilor vasomotori. Datorită acestui fapt, splina, rinichiul, intestinul și pielea prezintă o vasomotricitate mai crescută decât mușchii scheletici, inima sau creierul, care realizează fluctuații mari circulatorii pe cale predominant umorală. Vasoconstricția din teritoriul splanhnic, de exemplu, dirijează sângele spre țesutul muscular sau cerebral activ și invers, determinând o veritabilă balansare circulatorie abdomino-periferică.

La rândul său, calea eferentă vagală participă la reglarea neuro-reflexă a circulației prin intermediul cordului, ale cărei frecvență și forță de contracție diminuate contribuie, alături de scăderea tonusului nervos simpatic, la reducerea debitului cardiac și la coborârea presiunii sanguine, ori de câte ori aceasta are tendință la creștere peste valorile normale.

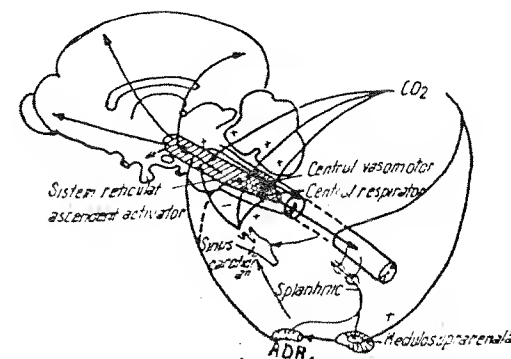
Căile eferente vago-simpatică asigură astfel legătura dintre centrii reflexi coordonatori ai activității cardio-vasculare și organele efectoare respective, constituind veriga nervoasă indispensabilă oricărei ajustări hemodinamice rapide impuse de nevoile locale sau generale ale organismului.

#### 7.3.3.2. Reglarea umorală

Reglarea umorală completează și prelungește în timp efectele reglării nervoase. Ea se realizează cu ajutorul substanțelor vasoconstrictoare și vasodilatatoare, reprezentate de mediatorii chimici simpatico-parasimpatici, cataboliții acizi, hormonii locali de tipul monoaminelor (serotonină, histamină) și polipeptidelor vasoactive (bradikinină, angiotensină), al gazelor sanguine, principalilor ioni etc.

**Substanțele mediatoare.** Din categoria substanțelor mediatoare prevăzute cu acțiuni vasoconstrictoare fac parte mediatorii simpatico-adrenergici, *noradrenalina* și *adrenalina*, cunoscute sub numele generic de catecolamine. În timp ce noradrenalina provoacă efecte predominant vasoconstrictoare de 1,5—1,7 ori mai puternice decât ale adrenalinei, aceasta din urmă determină răspunsuri bifazice, vasoconstrictoare urmate de vasodilatație compensatoare. Proprietățile vasoconstrictoare ale cate-

Fig. 209. Influențe umorale asupra centrilor vasomotori din formațiunea reticulată.



colaminelor se exercită cu predominanță asupra teritoriului arteriolo-capilar din ariile: splanhnică (splină, ficat, rinichi, intestin), pulmonară și cutanată, bogate în receptori adrenergici. Spre deosebire de noradrenalină, care, cu mici excepții, acționează numai asupra alfa-receptorilor adrenergici (vasoconstrictori), adrenalina stimulează și beta-receptorii adrenergici (vasodilatatori). De aici, efectele sale duble, atât vasoconstrictoare, cât și vasodilatatoare.

În general, sensul reacțiilor vasculare ține de predominanța unuia din cele două tipuri de receptori adrenergici. La nivelul vaselor coronare, de pildă, predominând receptorii de tip beta-adrenergic, mediatorii simpatici produc efecte coronarodilatatoare. Vasele musculaturii striate, inimii și creierului, fiind mai puțin sau deloc afectate de mediatorii simpatici, permit deplasarea sângelui mobilizat din organele abdominale de depozit către acestea, în vederea activării circulației la nivelul teritoriilor solicitate în timpul reacțiilor adreno-simpatică de tip ergotrop.

Paralel cu efectul vasoconstrictor periferic, catecolaminele circulante produc activarea formațiunii reticulate și centrilor vasomotori implicați în apariția răspunsurilor reflexe de autoreglare nervoasă, adaptare și control al circulației (fig. 209).

În plus, prin acțiunea metabolică indirectă, catecolaminele, și îndeosebi adrenalina, intensifică glicoliza, cu participarea cAMP rezultat din activarea adenilat ciclazei membranare, formatoare de acid lactic, dilator și permeabilizant capilar. Acesta participă la producerea vasodilatației compensatoare, împreună cu ionii de potasiu și cu plasmakininele formate secundar activării proteazelor tisulare (kaliceine) de către adrenalină.

Contrar catecolaminelor, *acetilcolina*, făcând oficiul de mediator chimic al fibrelor parasimpatice terminale și simpatico-parasimpatice ganglionare, acționează mai complex. Prin acțiunea parasimpatomimetică directă provoacă vasodilatație periferică și inhibarea activității contractile a cordului. Răspunsurile dilatator și cardioinhibitor sunt însă de scurtă durată, datorită inactivării imediate de către colinesteraze. Cea

de-a doua acțiune a acetilcolinei, excitoganglionară, contribuie la apariția reacțiilor compensatoare adreno-simpatice, eliberatoare de catecolamine, de la nivelul ganglionilor simpatici și medulosuprarenalei, considerată, din punct de vedere funcțional, drept ganglion simpatic mai dezvoltat. Ca exemplu de reacție compensatoare simpatică poate fi dat fenomenul de scăpare ventriculară (*escape*), a cărui natură adrenergică a fost dovedită cu ajutorul reserpinei, substanță spoliatoare de catecolamine. În timp ce la animalul normal inima oprită prin excitarea electrică a vagului își reia contractilitatea ritmică înainte de întreruperea stimulării, reluarea activității contractile a cordului nu se mai produce pe preparatul în prealabil reserpinizat. Rezultă că, în condiții normale, acetilcolina exercită atât efecte cardiinhibitoare directe, cât și acțiuni indirecte, catecolamin-eliberatoare la nivelul structurilor simpatico-adrenergice. Prin acțiunile indirecte, acetilcolina asigură antagonismul interstimulant dintre componenta vagală și cea simpatică a reglării circulației.

**b) Cataboliții acizi.** În afara mediatorilor chimici simpatico-parasimpatici, un rol important în autoreglarea presiunii sanguine revine cataboliților acizi ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}^+$ , acid lactic, ATP, adenozină etc.). Aceștia sunt puternici vasodilatatori și hipotensori. Acțiunea lor se exercită cu predominanță la nivelul vaselor mici din teritoriul arteriolo-capilar. Prin efectele dilatatoare locale asigură în primul rând creșterea fluxului sanguin și satisfacerea nevoilor circulatorii crescute ale organelor în stare de hiperactivitate, fenomen cunoscut sub denumirea de hiperemie funcțională. Creșterea conținutului în cataboliți acizi, rezultați din combustii exagerate tisulare, intervine apoi în reacțiile vasodilatatoare locale și generale din timpul diverselor suprasolicitări (fizice, neuro-psihice, traumatice etc.), în vederea contractrării vasoconstricției adreno-simpatice și tendinței la hipertensiune neuro-reflexă. Acumulați în exces, cataboliții acizi pot sustrage, prin vasodilatația arterelor mici și permeabilizarea exagerată a capilarelor, o parte importantă din volumul sanguin, predispunând la hipotensiune și chiar colaps vascular. În cazul bioxidului de carbon, ca principal catabolit acid, acțiunea vasodilatatoare periferică este dublată însă de reacții vasoconstrictoare și hipertensive de origine reflexă, produse prin stimularea medulosuprarenalei, zonelor reflexogene și centrilor vasomotori din formațiunea reticulată bulbară.

În felul acesta, cataboliții acizi rezultați din combustii celulare acționează nu numai ca factori locali de drenaj biologic, ci joacă un rol determinant în producerea fenomenelor de reglare și adaptare a circulației la nevoile nutritive tisulare.

**c) Hormonii locali.** Cea de a treia categorie de factori umorali implicați în autoreglarea presiunii sanguine este reprezentată de hormonii locali, sau tisulari. Aceștia sunt substanțe biologice active rezultate din metabolismul propriu al țesuturilor și necesare atât asigurării fluxului sanguin local, cât și activității lor specifice. Dintre factorii umorali care și dispută candidatura pentru rolul de hormoni locali implicați în reglarea circulației fac parte histamina, serotonina și polipeptidele vasoactive.

**Histamina** este un puternic agent dilatator al arteriolelor, dublat de o marcată acțiune de creștere a permeabilității capilare. Cele mai mari cantități de histamină se găsesc în piele, tubul digestiv și țesutul pulmonar. Ea rezultă din decarboxilarea histidinei la nivelul mastocitelor, unde se găsește depozitată sub formă de granule, alături de heparină, și se eliberează atât spontan, cât, mai ales, în timpul agresiunilor tisulare fizice sau chimice, reacțiilor alergice etc. Iritația filetelor senzitive provoacă, prin reflexe locale de axon, eliberarea unei substanțe puternic vasodilatatoare de tip histaminic. Acumulată în exces, aceasta poate duce la dereglarea presiunii sanguine, predispunând la hipotensiune și stare de șoc. În condiții normale, intervenția ei este însă limitată la autoreglarea circulației locale și constă în dilatarea ritmică a sfincterului arteriolar precapilar.

La rândul său, **serotonina** — metabolit al triptofanului, provoacă vasoconstricție în teritoriul splanhnic și vasodilatație cutanată, mai marcată la nivelul segmentului cefalic. Efectele sale, diferite în funcție de aria vasculară, afectează homeostazia circulatorie în tumorile careinoide ale tubului digestiv, hipersecretoare de serotonină.

Un rol important în reglarea umorală a presiunii se atribuie în ultimul timp **polipeptidelor vasoactive**, reprezentate de **plasmakinine** și **angiotensină**.

**Plasmakininele** rezultă din acțiunea unor enzime proteolitice asupra precursorului  $\alpha_2$ -globulinic, denumit kininogen. Principala enzimă proteolitică implicată în formarea de kinine plasmatică este kalikreina, prezentă în țesuturi și uneori sub formă inactivă, de kalikreinogen. Anoxia, acidifierea, traumele tisulare și reacțiile de tip antigen-anticorp transformă kalikreinogenul inactiv în kalikreină activă, formatoare de plasmakinine.

Dintre acestea fac parte bradikina, formată din 9 aminoacizi, kalidina, din 10 aminoacizi, și metionilkalidina, eu 11 acizi în lanțul polipeptidic. Cea mai activă s-a dovedit a fi bradikina, prevăzută cu proprietăți puternice vasodilatatoare. Injectarea a 1  $\mu\text{g}$  de bradikinină în artera brahială la om determină creșterea de 6 ori a fluxului sanguin în membrul superior respectiv. Introducerea unei cantități infime intradermic provoacă un marcat edem local prin creșterea permeabilității capilare.

La concentrații molare egale, efectele dilatatoare și permeabilizante ale bradikininei sunt de 10—15 ori mai intense decât ale histaminei. În timp ce presiunea sistolo-diaștolică scade brutal, frecvența și debitul cardiac cresc, ea urmare a reacțiilor neuro-reflexe declanșate de efectele iritante ale bradikininei asupra filetelor senzitive. Ca și histamina, plasmakininele par să dețină un rol mai mult fiziopatologic, participarea lor fiind limitată în condițiile normale la reglarea și adaptarea circulației locale.

**Angiotensina** este un octapeptid prevăzut cu acțiuni vasoconstrictoare de 40—60 de ori mai puternice decât ale noradrenalinei. Ea rezultă din acțiunea enzimei proteolitice — renina — asupra unui precursor plasmatic de natură  $\alpha_2$ -globulinică, denumit angiotensinogen, și a en-

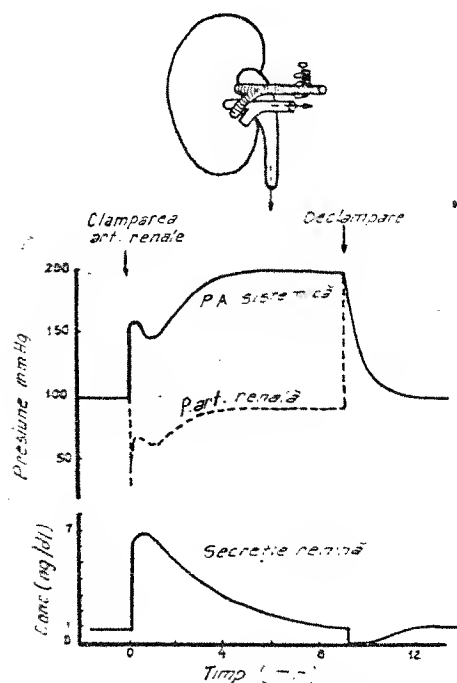


Fig. 210. Efectele presoare ale clampării arterelor renale.

zimei de conversie a angiotensinei I inactive în angiotensină II activă. Principala sursă de renină constituind-o aparatul juxtaglomerular de la nivelul arteriolelor aferente ale rinichiului, toate dereglările circulatorii care produc ischemie renală, inclusiv elamparea arterelor renale, se însoțesc de lansarea acesteia în circulație și de formare crescută de angiotensină (Fig. 210). Prin constricția arteriolelor de la nivelul circulației generale și renale, angiotensina determină creșterea presiunii sanguine, ca urmare a rezistenței periferice crescute, precum și retenția de apă și săruri în organism. Participarea sistemului renină-angiotensină la menținerea sau dereglarea echilibrului hidroelectrolitic este mai complexă. După cum se va vedea la capitolul de fiziologie renală, un rol important revine secreției de aldosteron, stimulată de către angiotensină. Prin acest dublu mecanism, activitatea sistemului renină-angiotensină participă atât la autoreglarea presiunii sanguine, cât și la realizarea hipertensiunii de cauză renală. Hipotensiunea, scăderea  $\text{Na}^+$  plasmatic, volumul sanguin și fluxul renal stimulează secreția de renină și formarea de angiotensină, în vederea restabilirii echilibrului tensional și invers. Ischemia renală, produsă de scăderea presiunii arteriale, determină renin-eliberarea, duce la formarea crescută de angiotensină, ale cărei acțiuni vasoconstrictoare și aldosteron-eliberatoare cresc rezistența periferică și volumul sanguin

în hipertensiunea arterială renală (fig. 211). În paralel, crește eliberarea de kaliceină și critropoietină renală, în vederea întregirii reacțiilor vasculare și volumice necesare restabilirii echilibrului tensional (fig. 212).

Un interes crescând pentru homeostazia circulatorie se acordă în ultimul timp participării posibile a prostaglandinelor și vasopresinei.

Prostaglandinele, rezultate din degradarea acizilor grași nesaturați (arahidonic, prostanic etc.) cu ajutorul ciclooxygenazelor tisulare, prezintă acțiuni vasoconstrictoare, în cazul seriei  $\text{F}_{1\alpha}$  și  $\text{F}_{2\alpha}$ , și vasodilatatoare, în cazul seriilor PGA și PGE. Efectele lor vasculare sunt implicate mai mult în autoreglarea circulației locale. Spre deosebire de prostaglandine, tromboxanul participă atât la producerea vasoconstricției locale, cât și la activarea agregării plachetare, formatore de trombusuri vasculare.

Prin intermediul unui derivat al prostaglandinelor format la nivelul endoteliului vascular și denumit de Furchgott (1981) factorul de relaxare derivat din endoteliu (EDRF), prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ) se opun atât agre-

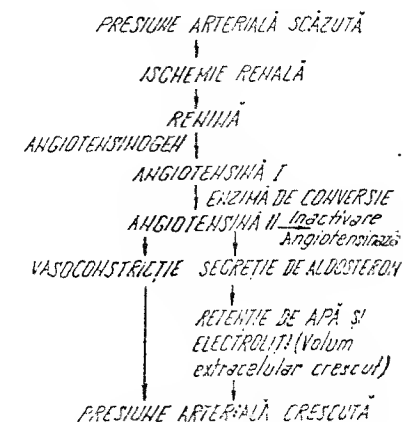


Fig. 211. Teoria renină-angiotensină a reglării presiunii arteriale.

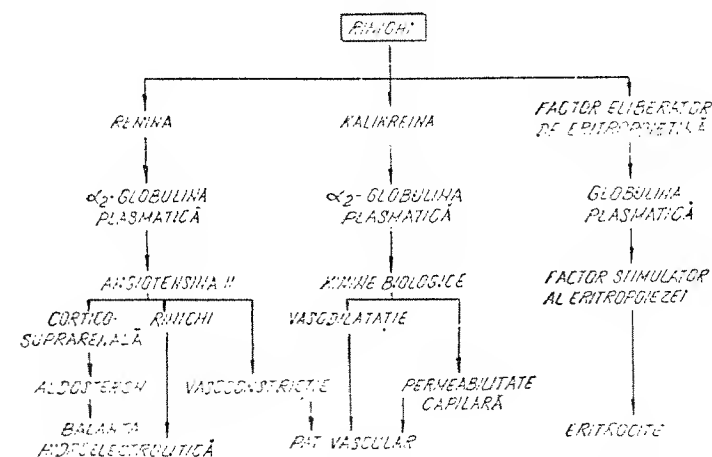


Fig. 212. Rolul rinichiului în homeostazia circulatorie.



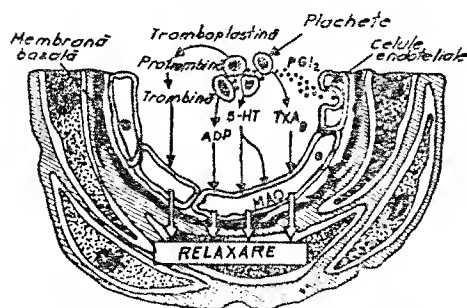


Fig. 213. Rolul factorului endotelial de relaxare (după Shepherd și Vanhoutte, 1985).

gării plachetare, cât și efectelor vasoconstrictoare ale tromboxanilor ( $\text{TXA}_2$ ) și serotoninei (5-HT), producând relaxarea vaselor de calibru mic ale teritoriului arteriolo-capilar. Participarea celulelor endoteliale la generarea de  $\text{PGI}_2$  și inhibarea efectelor agregante și vasoconstrictoare ale  $\text{TXA}_2$  este schițată în fig. 213.

Prezența monoaminoxidazei (MAO) în endoteliul vascular asigură degradarea concomitentă a serotoninei.

Factorul endotelial de relaxare (EDRF), descoperit în endoteliul vascular de către Furchgott și Zawaski (1980) și identificat ulterior cu monoxidul de azot (NO), exercită de asemenea efecte modulatorie în sens inhibitor asupra tonusului vascular bazal. El rezultă atât în celulele endoteliale cât și în musculatura netedă vasculară din metabolizarea L-argininei pe calea șuntată a ciclului ureei cu ajutorul enzimei NO-sintetaza. Activând guanilat ciclaza, EDRF (NO) determină creșterea GMP ciclic, ale cărui proprietăți miorelaxante sunt cunoscute. Acestea au la bază inhibarea calciului celular, ca factor de cuplare a excitației membranare cu contractia musculară.

În afara cuplului endotelial antagonist: prostaglandinele, prostaciclile — vasodilatatoare — și tromboxanii,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  — vasoconstrictori, un interes crescând prezintă în ultimii ani monoxidul de azot (NO) și endotelina.

Monoxidul de azot (NO) este de fapt identic cu EDRF, considerat inițial derivat prostaglandinic. În realitate, NO rezultă din transformarea argininei în citrulină sub influența L-arginin sintetazei din citoplasma celulelor endoteliale. Deși durata de viață a NO este foarte scurtă (6—7 s) relaxarea produsă de acesta durează câteva minute datorită formării de cGMP ca mesager secund și a efectelor sale activatoare asupra canalelor lente de  $\text{K}^+$  de la nivelul membranelor musculaturii netede vasculare.

Printr-un mecanism similar de activare a guanilat ciclazei și formării de cGMP, se produc efectele vasodilatatoare ale nitroprusiatului de sodiu, nitraților organici și nitriților anorganici.

Endotelina, ca peptid de secreție a celulelor endoteliale, se găsește atât în plasmă, cât și în țesutul vascular sub trei forme. La om și porc predomină endotelinele 1 și 3. Concentrația sa plasmatică la om variază în jurul a 2 pg/ml. Endotelina este prevăzută cu acțiuni vasoconstrict-

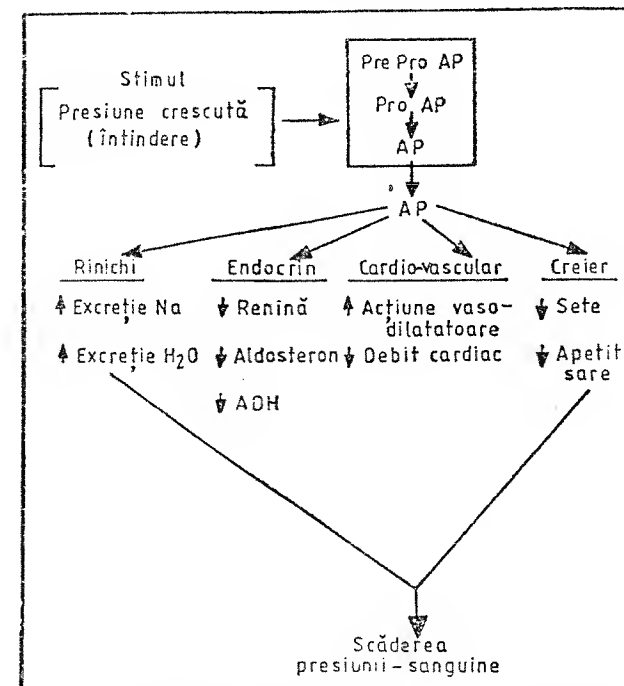


Fig. 214. Participarea atriopetinelui (AP) la reglarea presiunii sanguine.

toare de tip angiotensinic, de cinci ori mai puternice decât ale acestea, îndeplinind rol de cotransmițător simpatico-adrenergic alături de nor-adrenalină.

Autoradiografic s-a constatat că endotelina se fixează pe tunică medie a arterelor, determinând vasoconstricție și predispoziție la depozite ateromatoase.

Efectele vasoconstrictoare sunt dublate de natriureză, ca urmare a inhibiției transportului activ de  $\text{Na}^+$  la nivelul tubilor uriniferi. În felul acesta, endotelina pare să participe la reglarea presiunii arteriale pe cale dublă, atât vasculară, cât și volemică.

Vasopresina, deși își exercită acțiunea principală asupra resorbției tubulare de apă, intervine și în reglarea presiunii sanguine prin efectele sale vasoconstrictoare. Participarea ei la reacțiile umorale compensatoare a fost dovedită experimental în cazurile de scădere marcată (60 mmHg) a tensiunii arteriale.

Factorul natriuretic atrial (ANF) sau atriopetinelui (AP), eliberat de cardiomiocitele atriale sub influența distensiei auriculare, este un pep-

tid format din 23 de aminoacizi, care are acțiuni vasodilatatoare, hipotensive, diuretice și natriuretice. El participă la reacțiile neuro-endocrine compensatoare produse de întinderea fibrelor musculare atriale determinată de întoarcerea venoasă crescută și supraîncărcarea auriculelor în general (fig. 214).

În afara acțiunilor inhibitoare asupra resorbției tubulare de sodiu și secreției de renină, ANF inhibă eliberarea de aldosteron și vasopresină, contracarând efectele centrale și periferice ale sistemului renină-angiotensină.

Alte peptide prezente în cord (substanța P, neurotensina, VIP) par să participe la autoreglarea umorală a circulației și balanței hidrosaline.

### 7.3.3.3. Integrarea reacțiilor nervoase și umorale

Între reglarea neuro-umorală rapidă, asigurată prin reacții reflexe compensatoare de tip simpatico-parasimpatic, și cea predominant hormonală de lungă durată se situează un sistem intermediar de reglare și control, reprezentat de reacțiile vasculare locale (stresul de relaxare) și schimbul lichidian capilar. La acestea se adaugă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care, prin controlul lichidian renal și modificările volumice corespunzătoare, asigură trecerea de la reglarea neuro-umorală rapidă la reglajul hormonal de lungă durată. Computerizând reacțiile nervoase și umorale compensatoare, Guyton (1973) a izbutit să stabilească secvența și durata acestora (fig. 215).

În timp ce răspunsurile reflexe baro- și chemoreceptoare apar în primele secunde de la producerea dezechilibrului hemocirculator, cele umorale se instalează mai lent, în minutele și orele următoare. Acțiunea conjunctă a celor două componente se realizează prin fenomene de autoreglare și control de tip cibernetic. Conținând elemente componente comune (centri de comandă, mărime comandată și conexiune inversă) și

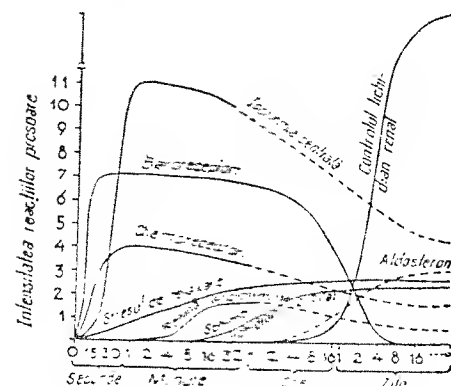


Fig. 215. Secvența răspunsurilor compensatoare neuro-umorale (după Guyton, 1973).

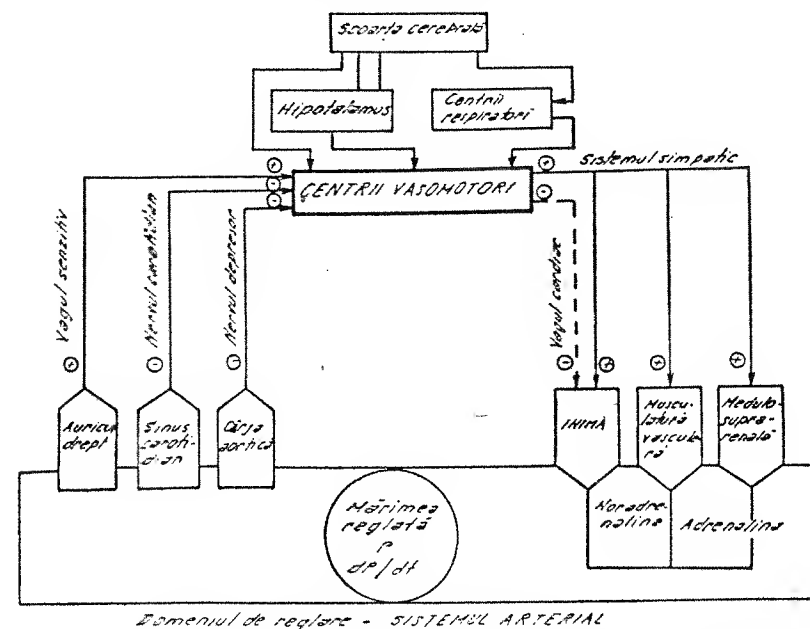


Fig. 216. Schema reglării cibernetice a presiunii sanguine. P, presiune.  $dP/dt$ , diferență sistolo-diastolică.

comportându-se analog circuitelor din mașinile cu comandă automată, cordul și vasele sunt reglate de rezultatul propriei lor activități prin mecanisme de *feed-back* negativ și pozitiv (fig. 216).

Conexiunea inversă este reprezentată de nervii depresori Hering și Ludwig-Cyon, care transmit în permanență semnalele electrice determinate de excitarea zonelor reflexogene la centrul vasomotor din bulb. Detectarea variațiilor în plus sau în minus ale presiunii și gazelor sanguine se face cu ajutorul receptorilor de la nivelul sinusului carotidian și zonei endo-cardo-aortice, care îndeplinesc rol de veritabili traductori ai semnalelor preso- și chemoreceptoare în influx nervos. Frecvența și amplitudinea potențialelor de acțiune ale nervilor depresori cresc în condițiile distensiei zonelor reflexogene și scad odată cu coborârea presiunii sanguine sub valorile normale.

În funcție de mesajele sosite la centrul vasomotor, pornesc impulsuri corectoare spre obiectul comandat, reprezentat în cazul de față de inimă și vase, pe calea nervilor simpatico-parasimpatici. La rândul său, răspunsul efectorului cardio-vascular influențează, prin bucla creată de conexiunea inversă, activitatea sistemului de comandă, realizând un control

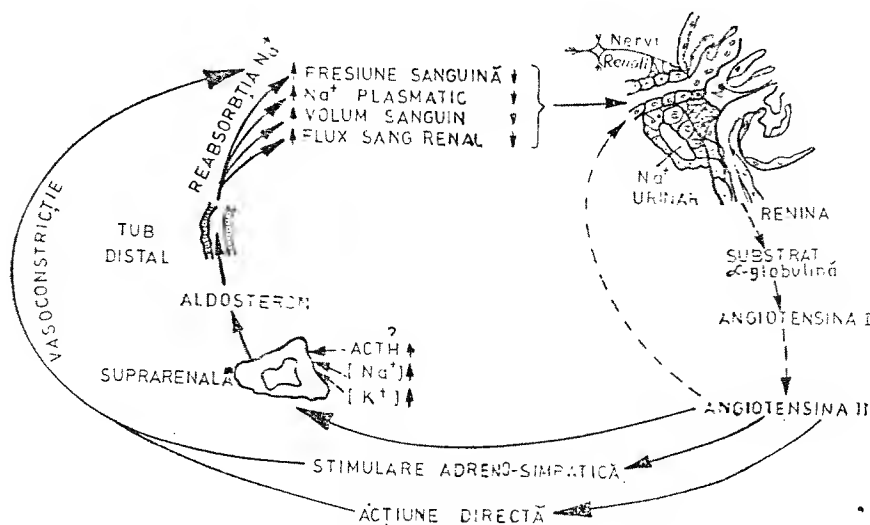


Fig. 217. Rolul circulației în autoreglarea sistemului renină-angiotensină.

permanent asupra acestuia, în vederea evitării erorilor și adaptării la noile condiții de funcționare.

Prin fenomene similare de *feed-back* pozitiv și negativ, variațiile presiunii arteriale și ale fluxului sanguin renal participă la autoreglarea secreției de renină ca principal factor vasoconstrictor și aldosterono-eliberator (fig. 217).

În cazul fenomenelor de *feed-back* pozitiv, scăderea presiunii arteriale și a fluxului sanguin renal, producând ischemierea rinichilor, activează eliberarea de renină și formarea de angiotensină vasoconstrictoare, aldosterono- și catecolamino-eliberatoare, ca principali factori de creștere și restabilire a echilibrului presional. Reacții inverse, de *feed-back* negativ, se produc în cazul creșterii presiunii sanguine peste valorile normale cu ajutorul aceluiași factori umorali, ale căror eliberare și activitate sunt compensator inhibitate de creșterea atât a fluxului sanguin renal, cât și a  $\text{Na}^+$  plasmatic.

Modificând activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, presiunea arterială influențează ambele componente, volemică și vasculară, ale homeostaziei circulatorii, în vederea restabilirii și menținerii sale în limite constante.

În felul acesta, autoreglarea cibernetică a presiunii arteriale privește nu numai reglarea neuro-reflexă de scurtă durată, ci se extinde și asupra autoreglării hormonale de lungă durată.

## 7.4. CIRCULAȚIA CAPILARĂ

Capilarele reprezintă segmentul intermediar al arborelui vascular situat între artere și vene, cu rol esențial în asigurarea schimburilor lichidiene, nervoase și nutritive tisulare. Împreună cu arteriolele din care derivă și venulele cu care se continuă, ele formează patul vascular terminal al microcirculației, cu particularități structurale și funcționale.

### 7.4.1. PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE ALE CAPILARELOR

**Structură.** O primă particularitate a capilarelor o constituie faptul că nu prezintă musculatură netedă. După descoperirea lor de către Malpighi (1661), au început să apară date morfologice care atrăgeau atenția, într-un prim moment, asupra structurii microscopice diferite a vaselor. Ulterior, s-a precizat că, pe măsură ce se ramifică și și reduc diametrul, arteriolele conțin musculatură netedă din ce în ce mai redusă. La nivelul metarteriolelor apar discontinuități ale acestora, care sfârșesc în teritoriul precapilar cu un veritabil sfincter muscular (fig. 218).

Totodată, s-a remarcat că rețeaua capilară este dublată în anumite țesuturi și organe (pielea extremităților, plămâni, tub digestiv etc.) de anastomoze arterio-venoase prevăzute cu musculatură netedă. Variațiile de tonus ale acestora, produse pe cale nervoasă sau umorală, determină fie scurtcircuitarea, fie dirijarea unei cantități mai mari de sânge spre capilarele din jur. În modul acesta, anastomozele arterio-venoase contribuie, alături de sfincterul precapilar, la reglarea fluxului sanguin prin capilare.

La rândul lor, capilarele propriu-zise sunt constituite dintr-un singur strat de celule endoteliale dispuse pe o membrană bazală externă de natură polipeptidică. În afara acestora, se găsesc din loc în loc celulele periteliale descrise de Rouget și considerate mult timp ca formațiuni mioepiteliale contractile. După datele mai noi, periteliul capilar ar fi însă de origine reticulo-endotelială, cu rol de barieră fagocitară între capilare și spațiile interstițiale. Grosimea peretelui capilar, fiind de 0,3—0,8  $\mu\text{m}$ ,

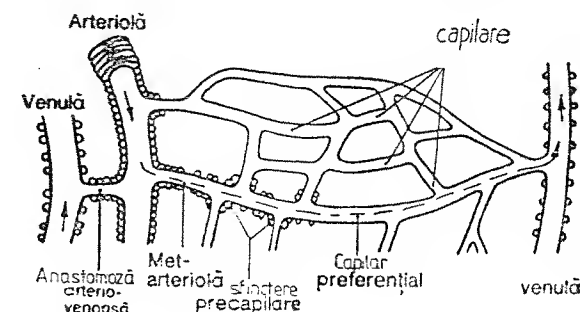


Fig. 218. Patul vascular terminal.

permite trecerea prin difuziune, osmoză sau ultrafiltrare a tuturor substanțelor cu greutate moleculară mică, din sânge în plasma interstițială.

Pe de altă parte, cercetările microscopice moderne au evidențiat, în afara mitocondriilor, prezența în celulele endoteliale a unor vezicule de 500—700 Å, implicate în transportul prin pinocitoză a substanțelor macromoleculare din lumenul capilar spre plasma interstițială, în vederea ajungerii lor la celulele din jur. Distanța dintre capilare și celulele deservite de acestea nu depășește în general 20 μm.

La rândul său, membrana celulei endoteliale este prevăzută cu mici discontinuități, cu diametrul de 80—90 Å, denumite pori membranari, prin care trec cu ușurință apa și substanțele micromoleculare (electroliți, cristaloide, gaze etc.). Dacă din punct de vedere structural capilarele se împart în arteriole-venoase și capilare propriu-zise, pe plan funcțional ele pot fi continue, fenestrate și discontinue, după cum posedă sau nu pori inter- și intracelulari (endoteliali și bazali).

Ritmul de difuziune a moleculelor de apă prin membrana capilară este de aproape 40 de ori mai mare decât acela al deplasării liniare a plasmiei de-a lungul capilarului. Datorită acestui fapt, apa din plasmă este schimbată cu apa din lichidul interstițial în intervalul scurt de deplasare a sângelui prin rețeaua capilară. Odată cu apa străbat membrana capilară, în proporție diferită, substanțele lipo- și hidrosolubile cu greutatea moleculară sub 5 000 daltoni.

Dacă am nota cu 1 permeabilitatea porilor capilari pentru apă, a cărei greutate moleculară este 18, atunci trecerea prin membrană a glucozei, cu greutatea moleculară de 180, ar reprezenta 0,6 din valoarea primei, iar aceea a inulinei, cu greutatea moleculară de 5 000, doar 0,2. În cazul albuminei, cu greutatea moleculară de 69 000, permeabilitatea capilară fiind sub 0,0001 justifică incapacitatea macromoleculelor proteice de a trece din sânge în plasma interstițială și, totodată, concentrația de aproximativ 4 ori mai redusă a proteinelor în acest sector. Așa se explică faptul că, în comparație cu plasma sanguină, al cărei conținut în proteine este de 7,3 g/dl, lichidul interstițial conține numai 1,5—1,6 g/dl substanțe proteice.

**Densitate, dimensiuni.** Deși sunt de dimensiuni foarte mici, respectiv de 0,6—1 mm lungime și de 5—20 μm în diametru, capilarele realizează pe plan funcțional o suprafață mare de contact evaluată de Krogh la aproximativ 6 300 m<sup>2</sup> pentru organismul uman adult, datorită densității impresionante a acestora în organele cu funcții înalt diferențiate.

Astfel, numărul capilarelor din ficat, plămân, rinichi, creier și glandele cu secreție internă depășește 4 000/mm<sup>2</sup>. În inimă și măduva spinării, densitatea lor este cam de 3 000/mm<sup>2</sup>, iar în mușchi și piele variază între 400 și 3 000/mm<sup>2</sup>, după cum organul se găsește în stare de repaus sau de activitate. Vasele, țesutul adipos și conjunctiv prezintă o densitate mai mică.

În general, gradul de capilarizare diferă substanțial în cele două situații. Dacă în repaus numărul capilarelor deschise (active) din mușchi

este doar de 200—300/mm<sup>2</sup>, în timpul contracției numărul acestora crește de peste 10 ori, realizând creșterea corespunzătoare a debitului sanguin local și hiperemia funcțională caracteristică mușchiului în stare de activitate. Fenomenul se datorește sensibilității deosebite a capilarelor față de substanțele vasodilatatoare de tipul bioxidului de carbon, acidului lactic și adenozei rezultate din procesele degradative din timpul contracției musculare. În repaus, capilarele prezintă, din contră, tendința la închidere prin procesul invers, de vasoconstricție locală, realizat de data aceasta cu participarea oxigenului din sângele capilar.

Cercetările asupra microcirculației capilare au stabilit, de altfel, un oarecare grad de independență a capilarelor față de restul circulației generale, reprezentată de capacitatea acestora de a se închide și deschide ritmic, cu o frecvență de 6—12/min, sub influența O<sub>2</sub> și CO<sub>2</sub> din sânge, fenomen cunoscut sub numele de vasomotie.

**Rolul circulației capilare.** Ca principală zonă de schimb între sânge și plasma interstițială extracelulară, capilarele reglează schimburile nutritive și circulatorii în funcție de necesitățile locale și generale ale organismului. În afara rolului nutritiv, circulația capilară participă la menținerea temperaturii corpului în limite constante. Ori de câte ori organismul este expus la temperaturi crescute, capilarele se dilată, în vederea favorizării pierderilor de căldură odată cu transpirația (0,6 calorii pentru fiecare ml apă). Frigul, din contră, determină capilaroconstricție, pentru a reduce pierderea de căldură prin iradiere, convecție sau conducție. Crescând sau scăzând fluxul sanguin cutanat, capilaromotricitatea pielii îndeplinește rolul unui adevărat radiator reglabil.

Cel de al treilea principal rol al circulației capilare privește homeostazia circulatorie. Cantitatea de sânge care circulă la nivelul rețelei capilare reprezintă în repaus doar 5—7% din masa sanguină totală. În stare de activitate musculară intensă, capilarele se dilată, putând sustrage la persoanele neantrenate până la 30% din cantitatea de sânge circulant, cu răsunet funcțional cardio-vascular nefast. Fenomene inverse, de supraîncărcare a patului vascular, pot apărea în caz de capilaroconstricție generalizată.

**Hemodinamică.** Datorită dimensiunilor mici și rezistenței mari pe care capilarele o opun în fața undeii pulsatile sanguine, viteza de scurgere a sângelui la nivelul patului capilar scade brutal la 0,5—0,8 mm/s, favorizând efectuarea schimburilor de substanțe nutritive și toxice dintre sânge și țesuturi. În segmentul arterial al capilarului, scurgerea este încă ritmică, în timp ce în porțiunea venoasă devine uniformă, continuă.

Presiunea cu care sângele circulă în teritoriul capilar variază, de asemenea, la nivelul celor două segmente. Folosindu-se metoda directă a punționării capilarului cu ajutorul unei micropipete conectate la un manometru cu mercur, s-a constatat că presiunea sanguină capilară este de 35—36 mmHg la nivelul patului arterial și scade la 10—12 mmHg în teritoriul său venos.

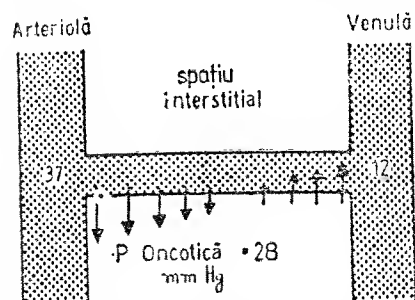


Fig. 219. Reprezentarea schematică a gradientelor de presiune la nivel capilar.

o semnificație semiologică deosebită în anumite boli, cum este cazul insuficienței aortice.

Scăderi ale presiunii sanguine capilare se constată în urma capilaro-constricției de origine nervoasă sau umorală, provocată de emoții, frig, descărcări adreno-simpatice etc. În aceste cazuri, concomitent cu reducerea presiunii și vitezei de circulație a sângelui capilar, pot surveni modificări compensatoare de tip hipertensiv ale presiunii sanguine în teritoriul supraiacent, cu răsunet posibil general.

Spre deosebire de sistemul arterial, care funcționează în regim de înaltă presiune, patul capilar împreună cu teritoriul venos, vasele limfatice și circulația pulmonară constituie sectoare vasculare de joasă presiune.

Circulația capilară este guvernată de factori presionali, nervoși și umorali atât locali, cât și generali.

Ca factori presionali intervin, pe de o parte, presiunea hidrostatică, iar, pe de alta, presiunea coloidosmotică. După Starling, la nivelul capilarelor se confruntă valorile variabile ale presiunii hidrostatice din segmentele arterial și venos ale acestora, cu presiunea coloidosmotică a plasmelor, constantă în ambele sectoare capilare.

Spre deosebire de presiunea hidrostatică, care este de 36 mmHg la capătul arterial al capilarului și 10—12 mmHg în partea sa venoasă, presiunea coloidosmotică (oncotică) rămâne practic nemodificată, în jurul a 28 mmHg (fig. 219).

Din interferența celor două presiuni rezultă deplasarea într-un sens sau altul a conținutului lichidian capilar. Predominanța presiunii hidrostatice asupra celei coloidosmotice la nivelul segmentului arterial al capilarelor determină deplasarea prin difuziune și filtrare a apei și substanțelor nutritive din sânge în plasma interstitală. În teritoriul venos al capilarului, unde presiunea de absorbție coloidosmotică predomină asupra celei hidrostatice, are loc fenomenul invers, de absorbție și intrare a plasmelor interstiale în lumenul capilar. În felul acesta, conținutul

Determinarea cu ajutorul metodelor indirecte, bazate pe măsurarea presiunii necesare colabării patului capilar, dă valori ceva mai mici decât cele obținute cu metodele directe. Aceste valori variază în plus sau în minus, după cum capilarele se găsesc în stare de dilatație sau constricție. Dilatația capilară produsă fie de iritația locală prin mecanismul reflexului de axon, fie de creșterea temperaturii mediului ambiant, se însoțește de mărirea atât a presiunii cât și a vitezei de scurgere a sângelui capilar. Uneori poate apărea un veritabil puls capilar, care capătă

lichidian al capilarelor realizează un circuit închis transmembranar dinspre polul arterial spre cel venos, utilizând plasma interstitală drept punte de legătură.

După datele mai noi, forțele pozitive și negative care contribuie la deplasarea în afară a plasmelor sanguine la nivelul segmentului arterial al capilarului și invers în cazul polului venos sunt în număr de patru. Din însumarea lor rezultă că forța predominantă în primul caz este presiunea hidrostatică, iar în cel de al doilea, presiunea coloidosmotică.

La nivelul polului arterial al capilarului acționează, după Guyton (1966), o forță pozitivă, de 8,5 mmHg, provenită din însumarea și diferența următoarelor patru presiuni:

— presiunea capilară hidrostatică medie	+25 mmHg
— presiunea hidrostatică interstitală	— 7 mmHg
— presiunea coloidosmotică interstitală	+ 4,5 mmHg
	<hr/>
	36,5 mmHg
— presiunea capilară coloidosmotică	28 mmHg
	<hr/>
	8,5 mmHg

Primele trei presiuni, însumând 36,5 mmHg, favorizează deplasarea în afară a plasmelor sanguine; cea de a patra, presiunea coloidosmotică, se opune cu o forță doar de 28 mmHg, de unde diferența de +8,5 mmHg.

La nivelul capilarului venos, absorbția plasmelor interstiale este rezultatul presiunii pozitive, de 7,5 mmHg, dintre:

— presiunea capilară hidrostatică	+9 mmHg
— presiunea hidrostatică interstitală	—7 mmHg
— presiunea coloidosmotică interstitală	+4,5 mmHg
	<hr/>
	20,5 mmHg
— presiunea capilară coloidosmotică	28 mmHg
	<hr/>
	7,5 mmHg

Diferența mică, de numai 1 mmHg, dintre cele două forțe opoziționale face ca 9/10 din filtratul capilar arterial să se resoarbă la nivelul polului său venos, respectiv 11—12 cm<sup>3</sup>/min din cei 14 cm<sup>3</sup>/min filtrați la nivel capilar. Restul de 1/10 din plasma filtrată va reprezenta limfa, ale cărei compoziție și cale de întoarcere diferă de cele ale sângelui venos.

În mod cu totul schematic, fenomenul de interferență presională capilară descris de Starling este arătat în fig. 220.

Creșterea presiunii hidrostatice peste valorile normale, însoțită de scăderea presiunii coloidosmotice din cazul hidratărilor exagerate, poate atrage după sine rămânerea unei părți din apa interstitală în țesuturi sub formă de edeme. Hipoproteinemii carentiale, hepatice și renale produc edeme prin același mecanism al scăderii presiunii coloidosmotice

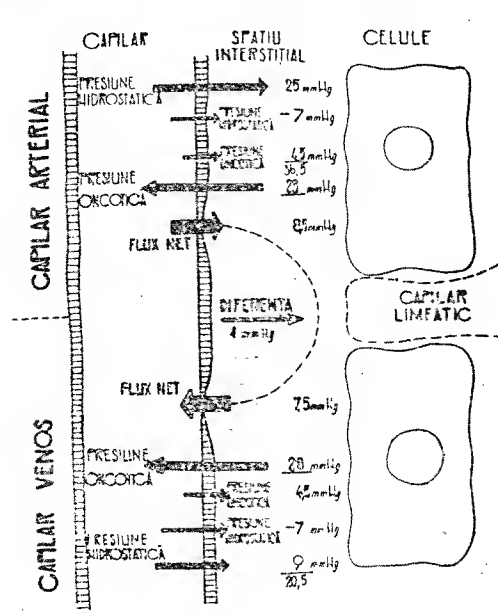


Fig. 220. Echilibrul Starling la nivel capilar.

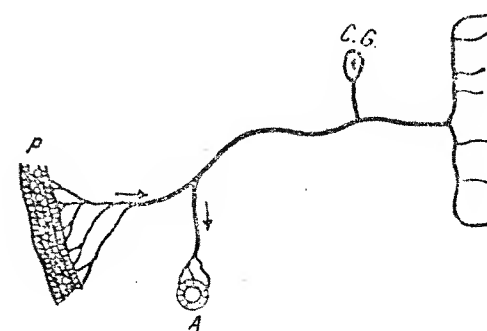
și insuficienței procesului de resorbție a lichidului interstițial la nivel capilar.

**Tonusul capilar.** Este starea de semidistensie permanentă a capilarelor, întreținută pe cale nervoasă și umorală locală.

Componenta nervoasă este reprezentată atât de fibrele amielinice simpatico-parasimpatice de la nivelul metarteriolelor și sfincterului precapilar, cât și de filetele mielinice somato-senzitive, care asigură sensibilitatea nervoasă în teritoriile peri-, pre- și postcapilar. Capilarele propriu-zise, deși sunt lipsite de fibre nervoase, prezintă totuși variații importante de calibr, imprimate de modificările de presiune și flux sanguin de la nivelul metarteriolelor, venulelor și anastomozelor arterio-venoase. Variațiile pasive ale diametrului capilar depind însă de elasticitatea și extensibilitatea capilarelor, întreținute, la rândul lor, atât de metabolismul propriu al celulelor endoteliale, cât și de constituenții plasmelor sanguine și interstițiale. Dintre aceștia, cataboliții acizi și substanțele vasoactive, ca adrenalina și noradrenalina (vasoconstrictoare), histamina și plasmakininele (vasodilatatoare), afectează profund tonusul capilar și capilaromotricitatea în general.

Stimularea directă sau neuro-reflexă a elementelor contractile precapilare poate determina fie vasodilatația și creșterea fluxului sanguin în capilare, fie vasoconstricție arterială însoțită de scăderea cantității de sânge circulant prin teritoriul subiacent capilar.

Fig. 221. Reflexul de axon. P, piele; A, arteriolă; C.G., corp celular.



Fenomenul de capilarodilatație apare evident atât în cazul dermografismului, cât și al reacțiilor reflexe locale de axon, în care dilatația capilară reprezintă factorul determinant al congestiei și modificărilor de permeabilitate generatoare de edem local.

După 15—20 s de la aplicarea unui excitant dureros pe tegumente sau după simplul grataj al pielii, se produce tripla reacție locală de axon (hiperemie, edem, papulă), cunoscută sub numele de *triada Lewis*. La baza declanșării sale stă stimularea antidromică a filetelor senzitive din imediata vecinătate, cu participarea unei substanțe puternic capilarodilatatoare, de tipul histaminei, după unii autori, sau al derivaților de adenzină, după alții (fig. 221). Printr-un mecanism similar apar reacțiile urticariene, de intoleranță la frig, substanțe străine de origine medicamentoasă sau alimentară etc. Un aspect interesant legat de tonusul capilar îl reprezintă hiperemia reactivă, constantă după obstrucția de scurtă durată a circulației. La aproximativ 10—15 s de la îndepărtarea garoului plasat pe un membru, apare o stare de congestie în segmentul subiacent obstrucției, determinată de cataboliții acizi acumulați în timpul întreruperii circulației. Hiperemia postobstructivă evidențiază rolul factorilor umorali locali la producerea modificărilor de tonus capilar. Atât dermografismul, cât și hiperemia reactivă se utilizează ca teste de reactivitate vasomotorie.

#### 7.4.2. REGLAREA CIRCULAȚIEI CAPILARE

Din cele de mai sus rezultă că reglarea circulației capilare se realizează, ca și la nivelul altor segmente ale sistemului vascular, pe cale dublă, nervoasă și umorală.

##### 7.4.2.1. Reglarea nervoasă

Afectează indirect circulația capilară fie prin fibrele vegetative simpatico-parasimpatice de vecinătate, fie prin intermediul modificărilor de tonus arteriolar, sau cu participarea căii derivate arterio-venoase.



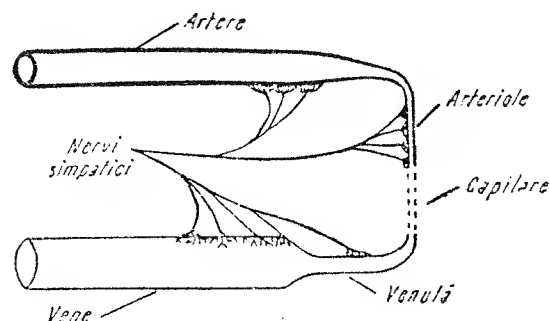


Fig. 222. Inervația simpatică a teritoriilor pre- și postcapilar.

Prezența fibrelor vasoconstrictoare simpatice la nivelul teritoriilor pre- și postcapilar (fig. 222) a fost pusă în evidență mai întâi de Cl. Bernard (1852) cu ajutorul experienței simple de secționare a lanțului simpatic cervical la iepure, urmată de capilarodilatație și creșterea fluxului sanguin în urechea de partea respectivă.

La rândul lor, filetele vegetative capilarodilatatoare aparțin fie parasimpaticului cranio-sacrat, pentru teritoriile capilare subordonate acestora, fie simpaticului colinergic, a cărui prezență a fost dovedită, din 1954, de Folkow și Uvnäs în diverse țesuturi și organe, inclusiv pielea.

În sens capilarodilatator acționează, după cum s-a văzut, și reflexele locale de axon, provocate de excitarea antidromică a filetelor senzitive terminale ale aceluiași neuron.

Reacțiile neuro-reflexe locale capilaromotorii sunt sub controlul permanent al centrilor vasomotorii medulari și bulbari, al căror tonus este întreținut de centrii cortico-diencefalici. De aici, reacțiile vasomotorii de origine centrală psihoactivă, de tipul eritemului pudic, palorii sau congestiei tegumentelor feței din timpul emoțiilor puternice etc.

#### 7.4.2.2. Reglarea umorală

Spre deosebire de reglarea nervoasă de vecinătate, componenta umorală a reglării capilaromotricității influențează cu predominanță patul capilar propriu-zis. În afara mediatorilor chimici simpatico-adrenergici (adrenalina și noradrenalina) și colinergici (acetilcolina), prevăzuți cu acțiuni antagoniste, capilaroconstrictoare în primul caz și capilarodilatatoare în cel de al doilea, un rol deosebit în reglarea fluxului sanguin capilar revine cataboliților acizi nespecifici de tipul  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}^+$  și acidului lactic. Excesul de  $\text{CO}_2$  și deficitul de  $\text{O}_2$  par a interveni în menținerea tonusului sfincterian capilar. Vasomotia, ca fenomen ritmic de închidere și deschidere a capilarelor cu frecvență joasă (6—12/min), este dependentă de concentrația sângelui capilar în aceste gaze. Excesul de  $\text{CO}_2$  duce la deschiderea capilarelor în vederea creșterii fluxului sanguin și îndepărtării lui pe calea circulației de întoarcere, iar prezența  $\text{O}_2$  în

concentrație suficientă predispune la creșterea tonusului capilar și la închiderea lor tranzitorie. Adaptarea circulației capilare la necesități se realizează, astfel, cu participarea obligatorie a gazelor sanguine.

În afara acestora și a cataboliților acizi, un loc important dețin adenoza, histamina, serotonina și plasmakininele, ale căror acțiuni capilarodilatatoare sunt bine cunoscute. Acumularea lor în exces contribuie la producerea reacțiilor vasodilatatoare locale din hiperemia reactivă, inflamație și șoc.

În cazul adenozei, rezultată din degradarea ATP, se admite rolul acesteia mai ales la realizarea capilarodilatației din miocard, mușchii scheletici și vasele cerebrale, cu participarea a două tipuri de receptori specifici ( $A_1$  și  $A_2$ ).

În cazul histaminei, răspunsurile capilarodilatatoare se datoresc scăderii rezistenței arteriolelor terminale și creșterii presiunii în vene, pe care histamina le contractă, realizând fenomene de stază și dilatație capilară predominant pasive.

La rândul său, serotonina eliberată de plachete și mastocite provoacă capilarodilatație și creșterea permeabilității capilare, mai ales în teritoriul cutanat. La nivelul vaselor renale, meningiene și pulmonare, serotonina este constrictoare.

Unul din principalii factori de activare a sistemului kinino-formator este hipoxia tisulară. Aceasta predispune atât la acumulare de cataboliți acizi, cât și la formarea excesivă de bradikinină și histamină, pentru a asigura creșterea fluxului sanguin la nivelul organelor în stare de hiperactivitate.

Paralel cu efectele capilarodilatatoare, cataboliți acizi, histamina, serotonina și bradikinină cresc permeabilitatea capilară și schimburile dintre sânge și țesuturi, în vederea intensificării lor și satisfacerii nevoilor metabolice locale.

Prostaglandinele sunt, de asemenea, substanțe vasoactive locale, rezultate din degradarea acidului arahidonic, ca principal constituent al fosfolipidelor membranare. Activarea unei ciclooxygenaze de către hipoxie, dezechilibrele presionale și hidroelectrolitice locale generează formarea de prostaglandine (PGA, PGE) și prostaceline ( $\text{PGI}_2$ ) — capilarodilatatoare, sau de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și tromboxani — capilaroconstrictori. Prezența prostaglandinelor în aproape toate țesuturile și efectele lor vasculare diferite fac din acestea candidați ideali pentru rolul reglator local la nivelul teritoriului arteriolo-capilar.

Între angiotensină și bradikinină există un veritabil antagonism la nivel arteriolo-capilar, cu rol important în reglarea fluxului sanguin local. Ambele polipeptide rezultă din acțiunea unor enzime proteolitice tisulare (renină, kaliceină) asupra aceleiași globuline plasmatice (fig. 223).

Autoreglarea predominant chimică a circulației capilare depinde în primul rând de intensitatea activității tisulare. În funcție de starea de repaus sau de activitate, combustile celulare vor duce la formarea unor cantități mai mari sau mai mici de factori capilarodilatatori locali, care vor adapta fluxul sanguin capilar la nevoile locale și generale ale orga-

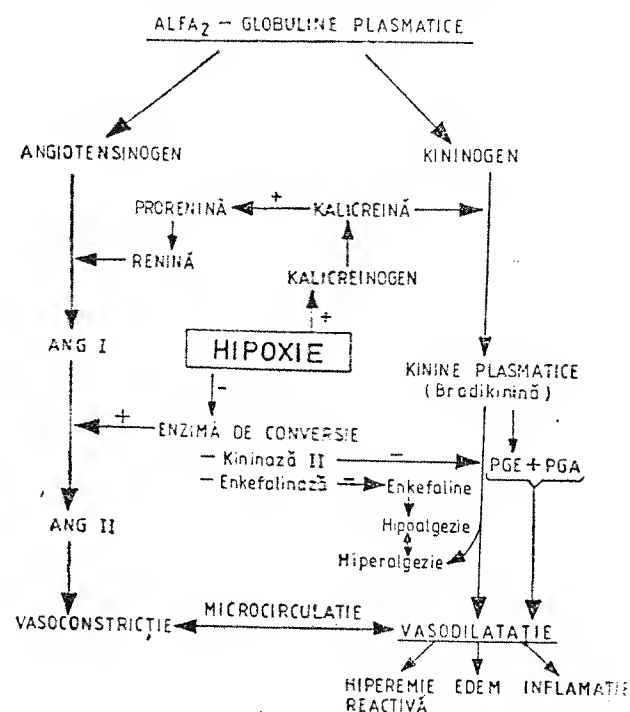


Fig. 223. Participarea SRA și a kininelor plasmatice la reglarea microcirculației.

nismului. Ca agenți fizici, intervin căldura, în sens capilarodilatator, și frigul, în sens capilaroconstrictor, cu acțiune predominantă asupra sfîncterului precapilar. Expunerea prelungită la frig provoacă însă capilarodilatație paradoxală, ca urmare a formării de substanțe dilatatoare locale de tipul histaminei, bradikininei și prostaglandinelor. La acestea se adaugă vasodilatația produsă prin reflex de axon de către stimularea nociceptivă locală. Printr-un mecanism similar, de modificare a tonusului metarteriolei și sfîncterului precapilar, se realizează închiderea sau dilatația capilarelor în funcție de starea de repaus sau de activitate a țesutului respectiv. În condiții de repaus tisular, majoritatea capilarelor sunt închise și inactice, pentru ca, în stare de activitate, acestea să se dilate sub influența metaboliților vasodilatatori, devenind active, în vederea asigurării fluxului sanguin crescut necesar combustibililor tisulare.

Stimulii mecanici produc, din contră, contracția sfincterului precapilar, urmată de incapacitatea sângelui de a ajunge la nivelul patului capilar propriu-zis, realizând golirea capilarelor și așa-zisa reacție albă, prin mecanism local dublu, umoral și neuro-reflex, de axon.

## 7.5. CIRCULAȚIA VENOASĂ

După ce a cedat oxigenul și substanțele nutritive la nivelul rețelei capilare, sângele încărcat cu bioxid de carbon se întoarce prin vene la nivelul inimii drepte, de unde va fi pompat apoi în mica circulație în vederea îndepărtării acestuia și reoxigenării la nivelul teritoriului alveolo-capilar.

Sistemul venos al mării circulații, este reprezentat de venule, vene mici, mijlocii și mari, ce se varsă în auriculul drept sub un regim de joasă presiune. Venele pulmonare, spre deosebire de restul sistemului venos, transportă sângele oxigenat de la plămâni în auriculul stâng.

### 7.5.1. PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE ALE SISTEMULUI VENOS

Din punct de vedere structural, venele sunt conducte fibro-musculare al căror calibru crește de la periferie spre pompa centrală cardiacă. La nivel periferic, ele rezultă din confluarea segmentului venos al capilarelor în venule, ca principală cale de întoarcere a sângelui arterio-  
lo-capilar. Anastomozele arterio-venoase funcționează cu intermitență ca o cale derivată, numai în anumite teritorii și condiții fiziopatologice. Spre deosebire de artere, venele sunt mai numeroase, conțin mai puțină musculatură netedă și au pereți mai subțiri, lumen și distensibilitate mai mare.

În timp ce în venele mici predomină fibrele musculare, venele mari conțin mai ales fibre elastice. De aici, cele două proprietăți principale ale venelor: extensibilitatea și contractilitatea.

**Extensibilitatea sau distensibilitatea venelor** este de aproximativ 6—10 ori mai mare decât a arterelor (în medie de 8 ori). Distensibilitatea totală, sau complianța, este creșterea maximă de volum determinată de creșterea presiunii. Cum volumul venelor este de 3 ori mai mare decât al arterelor, iar distensibilitatea depășește de 8 ori valoarea normală a acestora, complianța venoasă, ca produs dintre distensibilitate și volum, apare de 24 de ori superioară celei arteriale. Datorită diferenței de complianță a acestor două segmente vasculare, variațiile de volum se vor solda cu modificări mult mai mici ale presiunii cu care circulă sângele în vene decât în artere. În timp ce scăderea presiunii din vene cu 1 mmHg va fi urmată de creșterea presiunii arteriale cu 24 mmHg, ridicarea acesteia din urmă cu 1 mmHg va determina reducerea presiunii venoase doar de 1/24 mmHg. Venele, fiind capabile să depoziteze mari cantități de sânge fără modificări ale presiunii venoase, sunt numite și arii de depozit ale circulației. Gravităția exercită o presiune hidrostatică însoțită de distensia venelor situate sub nivelul cordului, în timp ce teritoriul venos de deasupra pompei cardiace este colabat în poziție ortostatică.

Venele destinsse, supuse unui regim presional constant, posedă capacitatea de a se adapta la distensie, relaxându-se după un anumit timp.

Această capacitate de relaxare tensională deține un rol major în stocarea sângelui sau a lichidelor perfuzate la nivelul organelor de depozit.

Intim corelată cu extensibilitatea este elasticitatea venelor. Studiile asupra raportului volum-presiune au arătat că atunci când presiunea este zero, vena este practic colabată. Creșterea presiunii din interiorul venei este urmată de mărirea volumului acesteia și de trecerea de la starea colabată la o secțiune circulară a lumenului vascular. Elasticitatea venoasă devine evidentă din momentul când secțiunea a ajuns circulară și presiunea continuă să crească. Peste o anumită presiune, creșterile presionale vor produce creșterea mai lentă a volumului, în funcție de conținutul în fibre elastice al venei respective. În general, venele sunt mai extensibile decât arterele numai atunci când presiunea este joasă. Această condiție fiind îndeplinită de sistemul venos care funcționează în regim de joasă presiune se asigură distensibilitatea mai mare a venelor decât a arterelor.

Contractilitatea este cea de a doua proprietate a venelor, întreținută de prezența fibrelor musculare netede, mai ales la nivelul venelor de calibru mic și mijlociu. Tonusul venos se datorește inervației predominant simpatice a acestora și diversilor factori umorali excitatori și inhibitori ai contractilității musculaturii netede din vene. Variațiile de tonus la nivelul venulelor controlează rezistența postcapilară, ajustând împreună cu sfincterul arteriolar precapilar presiunea capilară. Controlul nervos și umoral al contractilității venoase asigură, prin intermediul modificărilor de volum și presiune, stagnarea sau lansarea în circulație a unor mari cantități de sânge, cu răsunetul corespunzător asupra homeostaziei circulatorii generale. Modificările de debit sanguin în funcție de diametru (conductanța) sunt, de asemenea, mai mari în cazul venelor decât al arterelor. Atât venoconstricția, cât și venodilatația modifică întoarcerea și presiunea venoasă centrală, cu răsunet asupra debitului cardiac.

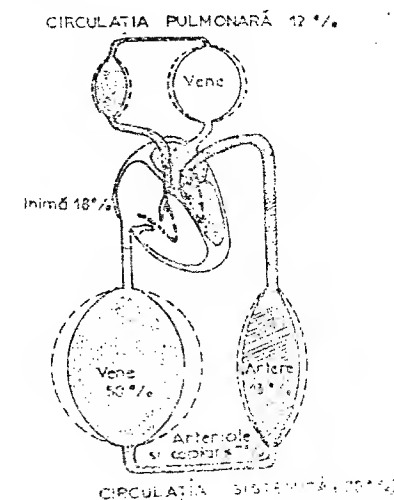
### 7.5.2. FUNCȚIILE VENELOR

Principalul rol al venelor este de transport al sângelui neoxigenat, încărcat cu substanțe rezultate din metabolismul celular, de la periferie la inimă. Excepție fac doar venele pulmonare, care conduc spre cord un sânge oxigenat la nivelul teritoriului alveolo-capilar.

Un al doilea rol al venelor este acela de depozit și rezervor sanguin. Dacă se introduc 1 000 ml ser intraarterial, numai 5—10% din cantitatea perfuzată rămân în circulația sistemică, restul fiind depozitat în sistemul venos. Datorită volumului și distensibilității venoase superioare arterelor, peste 75% din masa sanguină se găsește în vena (fig. 224).

În timp ce arterele conțin doar 750 ml de sânge, venele depozitează cam 2 800—3 500 ml. Variații în plus sau în minus ale acestor valori pot apărea în funcție de gradul de extensibilitate și contractibilitate a sistemului venos. Creșterea presiunii venoase, care rezultă în urma unor astfel de variații, constituie principalul factor de mobilizare și activare a întoarcerii venoase, în cazurile de amenințare a echilibrului hemocirculator.

Fig. 224. Volumele de sânge din venele și arterele marii și mici circulații.



Dintre organele cu rol de rezervor sanguin, implicate în menținerea homeostaziei circulatorii, fac parte splina, ficatul, marile vene abdominale, plexul venos subcutanat și parenchimul pulmonar.

### 7.5.3. FACTORII ÎNTOARCERII VENOASE

Întoarcerea sângelui venos în atrul drept este rezultatul participării conjuncte a mai multor factori, începând cu pompa cardiacă și sfârșind cu aspirația toracică și contracția musculară. Factorul determinant al circulației centripete venoase este reprezentat de gradientul presional existent între capătul periferic și cel central (cardiac) al sistemului venos, realizat prin mecanismul împingerii din urmă („vis à tergo”) a sângelui de către forța de propulsie restantă a cordului, printr-un sistem tubular cu suprafață de secțiune crescândă și rezistență la flux redusă. Presiunea venoasă este în poziție clinostatică de 12 mmHg, la extremitatea periferică a venelor, și de —1,5, —2 mmHg la nivelul auriculului drept, locul de vărsare a sângelui venos în cord. Deși diferența de presiune dintre cele două extremități ale sistemului venos este mică, în comparație cu cea din teritoriul arterial, ea este suficientă pentru a asigura, împreună cu factorii adjuvanți ai întoarcerii venoase, deplasarea centripetă a sângelui spre inimă dreaptă.

Ca factori adjuvanți ai întoarcerii venoase acționează în sens „vis à fronte” aspirația cardiacă și toracică, presa abdominală, contracția musculaturii scheletice, forța gravitațională, valvulele venoase și tonusul capilar. Aceștia pot fi grupați în factori intravasculari și extravasculari. Din prima categorie face parte diferența de presiune sanguină dintre

extremitățile sistemului venos realizate de către pompa aspiro-respingătoare cardiacă.

**Pompa cardiacă** reprezintă principala forță de care depinde întoarcerea venoasă, asigurând fenomenul de sucțiune realizat de coborârea planșeului auriculo-ventricular din timpul sistolei ventriculare și de vidul postsistolic. Cele două componente cardiace exercită rol de veritabilă pompă aspiratoare asupra coloanei de sânge din marile vene spre auricule, ca urmare a scăderii succesive de presiune, mai întâi auriculară și apoi ventriculară. Activitatea sistolo-diastolică cardiacă și, în special, cea a ventriculului drept favorizează întoarcerea venoasă grație scăderii postsistolice a presiunii atriale, realizând aspirația din față (*vis à fronte*) a coloanei de sânge spre auricule. Beneficiarul principal este teritoriul venos al cavi inferioare, întrucât, la nivelul cavi superioare acționând gravitația, întoarcerea venoasă este mult ușurată.

Din cea de a doua categorie, a factorilor extravasculari, fac parte factorii modificatori ai presiunii transmurale și calibrului venelor, cum sunt aspirația toracică, pompa musculară, presiunea abdominală etc.

**Aspirația toracică** intervine în inspir prin mecanismul accentuării presiunii negative intratoracice. Presiunea intratoracică subatmosferică este un important factor favorizant al întoarcerii venoase. Valorile sale negative cresc de la  $-4$  mmHg, în expir, la  $-8$ ,  $-10$  mmHg, în inspirul obișnuit, de repaus. Odată cu creșterea diametrelor toracelui în cele trei sensuri (longitudinal, antero-posterior și transversal) din timpul inspirului, presiunea negativă din cușca toracică accentuându-se determină distensia venelor cave și a auriculului drept, cu pereții subțiri și decompresibili, urmată de scăderea rezistenței la flux și activarea scurgerii sângelui venos de la periferie spre cord.

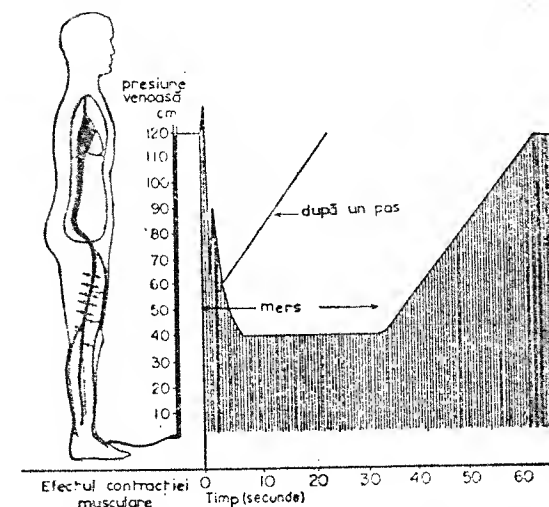
Expirul forțat cu glota închisă (manevra Valsalva), transformând presiunea intratoracică din negativă în pozitivă, reduce întoarcerea venoasă cu consecințe cardio-vasculare multiple (scăderea debitului bătăie, creșterea presiunii venoase periferice etc.).

Pe de altă parte, coborârea diafragmului în timpul inspirului apasă ca o presă asupra viscerelor abdominale și, prin intermediul acestora, asupra venelor din teritoriul splanhnic, forțând deplasarea sângelui spre atriu drept. Creșterea presiunii intraabdominale, dublată de scăderea presiunii intratoracice, realizează astfel o veritabilă pompă respiratorie.

**Forța gravitațională** acționează în poziție ortostatică numai la nivelul teritoriului situat deasupra atriului drept, la nivelul căruia presiunea este zero. Cu excepția venelor înconjurate de structuri rigide (sinusuri venoase cerebrale, vene vertebrale, hepatice, splenice), gravitația accentuează tendința de colabare a venelor. Efectul negativ al acesteia este contracarat în jumătatea inferioară a corpului de prezența valvulelor venoase și de contracția mușchilor scheletici.

**Sistemul valvular** este format din valvule în „cuib de rândunică“, dispuse la distanță de 5—7 cm una de alta, în vederea segmentării co-

Fig. 225. Influența mersului asupra presiunii venoase în membrele inferioare.



loanei de sânge și anihilării tendinței sale la scădere și stagnare în venele membrelor inferioare. Degradarea sistemului valvular din segmentul inferior al corpului predispune la stază venoasă și varice, care adeseori se suprainfectează, dând naștere tromboflebitelor și ulcerelor varicoase.

**Contribuția musculaturii scheletice** deține, de asemenea, un rol important printre factorii adjuvanți ai circulației de întoarcere din porțiunea distală a corpului.

Prin compresia și masajul exercitat asupra venelor din teritoriul respectiv, contracția mușchilor striati împinge sângele numai în sens centripet spre venele mari și atriu drept, întrucât sistemul valvular se opune deplasării sale în sens invers. Datorită acestor efecte, contracția musculară mai este numită și pompă musculo-venoasă. Ea contribuie și la reducerea presiunii venoase în poziție ortostatică de la valoarea de 90 mmHg, în repaus, la 20—25 mmHg, în timpul activității musculare (fig. 225).

În plus, mișcarea produsă de contracțiile musculare evită acumularea cataboliților acizi, precum și apariția edemelor și a fenomenului de oboeală. Pompa musculo-venoasă, reducând volumul de sânge din vene și acumulările tisulare de apă și cataboliți acizi, se comportă ca o inimă periferică.

Un ultim factor adjuvant al întoarcerii venoase este tonusul capilar. Creșterea sa împiedică deplasarea sângelui din teritoriul arterial spre cel venos, reduce întoarcerea venoasă, iar scăderea tonusului capilar activează fluxul sanguin din artere spre vene. Una din primele dovezi experimentale ale activării circulației venoase, prin mecanismul scă-

derii tonusului capilar, a fost adusă de Cl. Bernard (1852) pe urechea de iepure cu simpaticul cervical extirpat de partea respectivă.

Pulsația arterelor poate, de asemenea, influența în oarecare măsură întoarcerea venoasă.

#### 7.5.4. PRESIUNEA VENOASĂ

Presiunea cu care sângele circulă prin vene este dependentă de presiunea hidrodinamică, dependentă la rândul ei de curgerea sângelui și de presiunea hidrostatică exercitată de masa sanguină asupra sistemului venos. Ea scade de la periferie spre venele mari și auriculul drept odată cu scăderea rezistenței la scurgere. În poziție orizontală, paralel cu creșterea calibrului venelor, se constată scăderea presiunii, ajungându-se de la 12 mmHg, în cazul capilarelor venoase, la 7—8 mmHg, în venele mici, și la 3—4 mmHg, la nivelul venelor de calibr mijlociu. În venele mari și auriculul drept, presiunea sângelui atinge valori de 0 sau chiar negative, de -1,5, -2 mmHg, cu maxima de -4 mmHg în inspirul forțat (fig. 226).

În comparație cu presiunea venoasă centrală, presiunea venoasă periferică prezintă mari variații în funcție de teritoriul urmărit. În poziția verticală variațiile oscilează între -10 mmHg, în sinusul sagital, și +90 mmHg, la nivelul venelor plantare.

În mica circulație, presiunea venoasă variază în jurul valorii de 6—8 mmHg, la nivelul capilarelor pulmonare, și de 4—5 mmHg, în

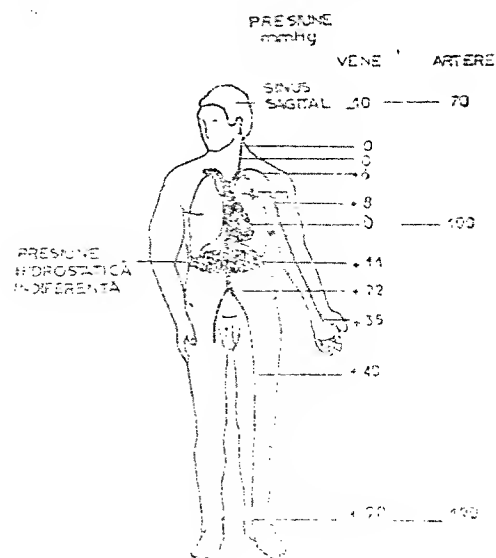


Fig. 226. Variațiile presiunii venoase în ortostatism.

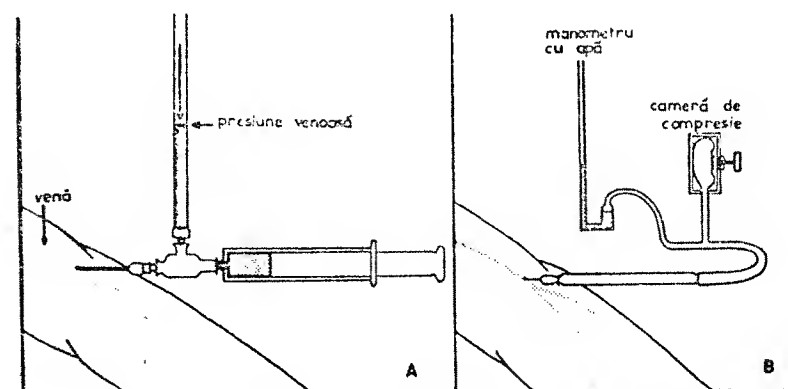


Fig. 227. Metode sângerânde de determinare a presiunii venoase.

auriculul stâng, deși presiunea sistolo-diastolică din artera pulmonară reprezintă doar a 6-a parte din cea existentă în aortă (22/8 mmHg). Datorită acestui fapt, presiunea hidrostatică prezintă la nivelul teritoriului alveolo-capilar pulmonar valori inferioare presiunii coloidosmotice, ceea ce face ca procesele de resorbție să predomină asupra celor de difuziune și, astfel, să se evite pericolul transudatelor pulmonare în condiții normale.

Metodele de determinare a presiunii venoase sunt, ca și în cazul presiunii arteriale, de două feluri: directe și indirecte.

Primele, fiind metode sângerânde, prezintă avantajul preciziei și presupun punționarea unciă din venele superficiale. Ca instrumente de măsură se folosesc fie manometre cu apă tip Moritz-Tabora, fie flebomanometre cu capsulă aneroidă de tipul celui imaginat de Villaret (fig. 227).

În ambele cazuri, subiectul este așezat în poziția culcat pe spate, cu capul ușor ridicat și cu segmentul venos explorat la nivelul atricului drept, pentru a se evita reacțiile cardio-vasculare declanșate de stimularea zonei reflexogene tricuspidiene (reflex Bainbridge). Pentru determinarea presiunii venoase centrale se va recurge la cateterismul cardiac, completat cu măsurarea sau înregistrarea variațiilor de presiune din auriculul drept în timpul activității sale sistolo-diastolice.

Metodele indirecte au la bază principiul compresiei cu valoare cunoscută a unciă din venele superficiale, cu ajutorul unui manșon de cauciuc prevăzut cu un manometru cu apă în derivație (manometrul Recklinghausen). Presiunea de colatare a venei depinzând nu numai de factorul venos presional, ci și de consistența părții moi, determinarea indirectă este mai puțin exactă. Cu caracter orientativ poate servi însăși inspecția venelor dispuse la loc vizibil, cu presiune de peste 15 mmHg.

În general, presiunea venoasă periferică variază între 7—15 cm coloană de apă; valorile de peste 25 cm coloană de apă sunt patologice.

Variațiile presiunii venoase sunt fiziologice și patologice.

Creșteri fiziologice pot apărea în toate cazurile de activare a circulației, ca urmare a dilatației capilare și trecerii unei cantități mai mari de sânge din sistemul arterial spre teritoriul venos. Asemenea situații se întâlnesc, în primul rând, în efortul fizic de diferite grade, care, măbind afluxul venos, va crește și presiunea venoasă. În același sens vor acționa stările emoționale și fenomenele de predominanță simpatică, producătoare de vasoconstricție. Însăși trecerea de la clinostatism la ortostatism determină creșterea normală a presiunii venoase în jumătatea inferioară a corpului. Datorită greutatei și presiunii hidrostatice mari a sângelui, presiunea venoasă în membrele inferioare va urca în poziția bipedă până la valori de +90 mmHg. De aici, staza și edemele posturale la sedentari, precum și necesitatea mișcării, în vederea reducerii presiunii venoase crescute cu ajutorul contracției musculare.

Ingestia exagerată de lichide, măbind masa sanguină, poate, de asemenea, determina creșterea tranzitorie a presiunii venoase.

Un loc aparte ocupă modificarea presiunii și întoarcerii venoase de cauză centrală. Creșterea presiunii intratoracice, provocată de expirul forțat cu gura închisă (proba Valsalva), se însoțește atât de scăderea afluxului venos spre inima dreaptă, ca urmare a presiunii venoase crescute retrograd, cât și de reacții cardio-vasculare reflexe, reprezentate de tahicardie și hipotensiune.

Fenomenul apare în timpul eforturilor intense, de ridicare, împingere sau tragere, care necesită fixarea cuspilor toracice și poate fi folosit la sportivi, ca mijloc de testare a gradului de adaptare la efort.

Creșteri patologice ale presiunii venoase se întâlnesc în insuficiența cardiacă, precum și în tumori, colecții, anevrisme și alte obstacole ale circulației venoase de întoarcere.

Insuficiența cardiacă, însoțindu-se de creșterea presiunii în atriulul drept și venele mari, produce stază venoasă, cianoză, edeme, hepatomegalie, puls jugular etc.

Scăderi ale presiunii venoase apar fie în caz de hemoragie, fie în stările de șoc, însoțite de trecerea unei părți din plasma sanguină în spațiile interstițiale prin exoplasmie.

Pulsul venos reprezintă deformările pulsatile determinate de variațiile de presiune venoasă, transmise retrograd de la nivelul atriulului drept la venele mari. Înregistrarea pulsului venos, denumită *flebogramă*, se face la jugulară, cu ajutorul unei capsule elastice Marey sau al celei fotoelectrice plasate deasupra fosei supraclaviculare. Subiectul este așezat în poziție culcat, cu extremitatea cefalică puțin deasupra punctului de referință reprezentat de valvula tricuspidă.

Înregistrând modificările presionale venoase concomitent cu manifestările mecanice, electrice și stetacustice din timpul diverselor mo-

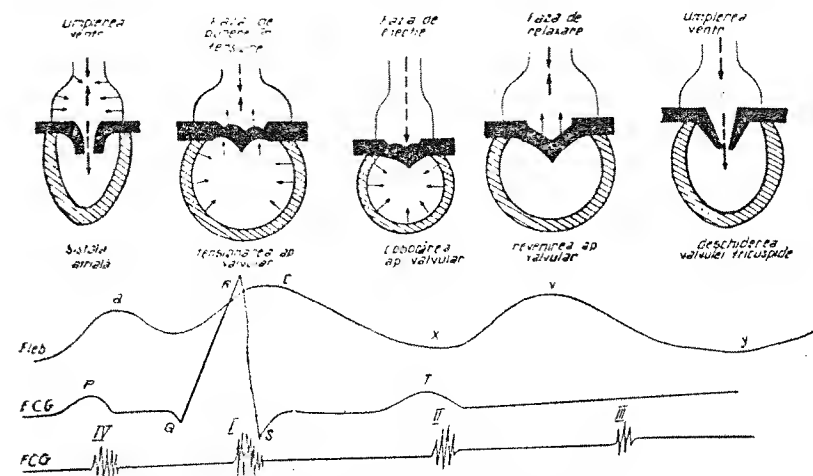


Fig. 228. Manifestările mecanice, electrice, stetacustice și flebografice în timpul revoluției cardiace.

mente ale revoluției cardiace, flebograma prezintă trei deflexiuni pozitive (a, c, v) și două negative (x, y) (fig. 228).

Semnificația fiziologică a undelor flebografice este următoarea:

— unda pozitivă a corespunde sistolei auriculare. Lipsa valvulelor între venele mari și atriul drept face ca creșterea presiunii auriculare să se transmită spre vena jugulară. Ca expresie a activității contractile a atriului drept, deflexiunea a va avea o amplitudine proporțională cu presiunea intraatrială din timpul sistolei auriculare;

— unda pozitivă c se datorește ridicării planșeului atrio-ventricular în timpul sistolei izometrice ventriculare și bombării sale spre cavitatea atrială dreaptă;

— deflexiunea următoare negativă, notată cu x, reflectă coborârea planșeului atrio-ventricular în faza de contracție izotonică a ventriculelor, care, crescând volumul atrial, scade presiunea intraauriculară;

— cea de a treia undă pozitivă, denumită v, se datorește revenirii planșeului atrio-ventricular la începutul diastolei ventriculare, în faza de relaxare izometrică;

— ultima deflexiune y este negativă și corespunde deschiderii valvulei tricuspidă și umplerii ventriculare postsistolice, însoțită de scăderea retrogradă a presiunii sângelui din atriul drept și vena jugulară.

În general, pulsul venos nu oferă indicații cantitative asupra ciclului cardiac. Unele informații pot fi obținute totuși cu privire la durata intervalului P—R sau a fazelor de umplere rapidă și lentă. Pentru aprecieri mai exacte este necesară înregistrarea simultană a pulsului arterial.



## 7.5.5. REGLAREA CIRCULAȚIEI VENOASE

Pentru a asigura un aport suficient de sânge la cordul drept în vederea realizării unui debit cardiac corespunzător nevoilor variabile ale organismului, întoarcerea venoasă este reglată și adaptată la necesități pe cale dublă, nervoasă și umorală.

Reglarea nervoasă asigură reacțiile venoase prompte, de natură simpatică în majoritatea cazurilor. În timp ce fibrele simpatico-adrenergice venoconstrictoare sunt bine reprezentate la nivelul sistemului venos din întregul organism, parasimpaticul vasodilatator acționează doar în teritoriile cefalic și pelvin. Reacțiile neuro-reflexe vasomotorii sunt consecința stimulării baroreceptorilor de la nivelul zonelor reflexogene clasice (sino-carotidiană, endocardo-aortică, auricul drept etc.) și constau în descărcări predominant simpatice cu participarea centrilor vasomotori bulbari. Ca și în cazul arterelor, venele se contractă sub influența excitării nervilor simpatici și se dilată după simpatectomie. Răspunsul venos precedă pe cel arterial în momentul trecerii de la clino- la ortostatism, producând creșterea volumului sistolic și a debitului cardiac. În felul acesta, venomotricitatea reflexă îmbunătățește performanțele pompei cardiace, ca principală formă de adaptare a circulației la diversele solicitări loco-regionale sau generale. La reglarea circulației venoase locale participă în sens dilatator și reflexele antidromice de axon, provocate de stimularea fibrelor senzitive din teritoriul respectiv.

Factorii umorali vasoconstrictori și vasodilatatori sunt, în linii mari, aceiași pentru teritoriul venos și cel arteriolo-capilar. Excepție face doar histamina, care exercită proprietăți constrictoare la nivelul venulelor, predispunând la stază capilară. În rest, catecolaminele (adrenalina, noradrenalina), angiotensina și vasopresina acționează în sens venoconstrictor, iar acetilcolina, cataboliții acizi ( $\text{CO}_2$ , acid lactic), plasmakininele și prostaglandinele A și E produc efecte vasodilatatoare.

Cât privește serotonina, aceasta influențează diferit patul vascular, după cum este vorba de teritoriul cutanat sau splanhnic. În timp ce tegumentele feței reacționează prin capilaro- și venodilatație, organele splanhnice, și mai ales rinichiul, răspund printr-o puternică vasoconstricție generalizată, urmată uneori de ischemie și necroză. Ca și în celelalte segmente ale sistemului vascular închis, factorii de reglare umorală participă atât la menținerea tonusului bazal al venelor, cât și la producerea reacțiilor cardiocirculatorii adaptative cu participare venoasă, potențând și prelungind în timp efectele reglării neuro-reflexe.

## 7.5.6. TIMPUL DE CIRCULAȚIE

Deplasarea sângelui propulsat de cord se realizează cu viteze diferite în cele trei sectoare ale arborelui vascular. Timpul în care sângele străbate un anumit segment al aparatului cardio-vascular poartă numele de timp de circulație. Datorită vitezei de circulație de 2—3 ori mai mici în vene decât în artere și reducerii sale până la 0,5 mm/s în

capilare, timpul de circulație depinde în mare măsură de sectoarele venos și capilar.

Dacă în capilarele venease sângele circulă cu o viteză doar de 0,5—1 mm/s, la nivelul venei femurale atinge 62 mm/s, pentru ca în jugulara externă să depășească 215—253 mm/s. Viteza de circulație scade progresiv în teritoriul arterial de la cord spre periferie și crește în cazul întoarcerii venoase, pe măsură ce calibrul venelor este mai mare și mai aproape de pompa cardiacă centrală. Pentru aprecierea timpului de circulație parțială sau totală se folosesc metode subiective și obiective.

Primele au la bază utilizarea unor substanțe percepute de subiect sub formă de senzații specifice (dulce, sărat, amar etc.), în momentul când au ajuns pe cale sanguină la nivelul organelor de simț respective. În acest scop, se pot injecta într-una din venele cotului soluții de zaharină,  $\text{CaCl}_2$  sau decol, obținându-se informații asupra timpului de circulație braț-limbă, care este de 10—12 s. Pentru a obține indicații asupra timpului braț-plămân (normal: 6 s), se va folosi o soluție de eter.

De preferat sunt însă metodele obiective, care se bazează pe administrarea intravenoasă de coloranți, izotopi sau substanțe ce provoacă efecte evidente în anumite teritorii vasculare.

Decelând substanța radioactivă ( $^{131}\text{I}$  înglobat în RISA) sau colorantă în vena simetrică de la plica cotului, se poate aprecia timpul de circulație totală, care, în condiții normale, este de 24 s.

Pentru determinarea timpului braț-față se utilizează proba cu histamină, producătoare de roșeață a tegumentelor feței, sau testul cu lobelină, care declanșează reflexul de tuse în momentul ajungerii sale la nivelul sinusului carotidian. Intervalul dintre administrarea intravenoasă și apariția acestor modificări este de 12—14 s.

Timpul de circulație apare scăzut în efort și hipertiroidism și crescut în insuficiența cardiacă.

## 7.6. CIRCULAȚIA LIMFATICĂ

S-a arătat anterior că o mică fracțiune din plasma existentă în spațiile interstițiale nu se resoarbe la polul venos al capilarelor, ci se întoarce la cord pe calea circulației limfatice.

Sistemul limfatic reprezintă calea derivată de drenaj al plasmei interstițiale restante spre torrentul sanguin de întoarcere al mării circulații. Ca anexă a circulației sistemice, limfaticele sunt considerate din punct de vedere morfologic și funcțional drept „vene modificate”.

Din punct de vedere structural, asemănător venelor, vasele limfatice sunt prevăzute cu valvule și rezultă din confluența rețelei capilare formate din celule endoteliale dispuse pe o membrană bazală discontinuă. Datorită acestui fapt, capilarele limfatice, deși sunt închise la extremitatea liberă (capilare carbe), nu opun rezistență la trecerea proteinelor și particulelor din plasma interstițială în trunchiurile colectoare. Acestea

prezintă la exterior filamente de ancorare pe celulele din jur și un strat fin de celule elastice și musculare neregulate aranjate, care asigură motilitatea vaselor limfatice. Pe traiectul sistemului vascular limfatic se găsesc unul sau mai mulți ganglioni limfatici, implicați în procesele de apărare locală și generală ale organismului.

Rolul circulației limfatice este triplu, de drenaj, transport și apărare. Datorită permeabilității lor mai mari decât a rețelei capilare sanguine, capilarele limfatice asigură preluarea proteinelor cu greutate moleculară mare, lipidelor și chiar a corpurilor străine din spațiile interstițiale și trecerea acestora în circulație. La funcția de curățire și drenaj al spațiului lacunar intercelular se adaugă capacitatea de reținere și distrugere a corpurilor străine (bacterii, celule, virusuri) ajunși la nivelul ganglionilor limfatici prin reacții locale de apărare nespecifică (reacție inflamatorie, fagocitoză) și specifică (anticorpogeneză, apărare imunitară).

La rândul său, funcția de transport privește atât constituenții plasmelor interstițiale, cât și substanțele nutritive resorbite de la nivelul mucoasei gastro-intestinale. Mai ales grăsimile sunt absorbite pe această cale sub formă de chilomicroni. Absorbția din spațiile peritoneale, pleurale și pericardice, se realizează, de asemenea, pe cale predominant limfatică.

**Compoziție și proprietăți.** Limfa, fiind o fracție de plasmă interstițială, are compoziție similară acesteia. Este săracă în proteine (2%) și ceva mai bogată în lipide, mai ales după prânzuri (1—2%). Excepție face doar limfa din canalul toracic, de origine hepatică și intestinală, care poate conține 2—4 g% până la 6 g% proteine în timpul digestiei și absorbției intestinale. Culoarea limfei este gălbuie transparentă pe nemăncat și lactescentă în peritadele digestive. Vâscozitatea și densitatea sunt ceva mai mici decât ale plasmelor, datorită conținutului mai redus în proteine.

**Debite și factori de scurgere.** Debitul de formare și scurgere a limfei la nivelul canalului toracic este, în condiții de repaus, de aproximativ 100—120 ml/oră. El reprezintă doar 1/10 din plasma interstițială, resorbită și deplasată spre cord pe calea derivată a circulației limfatice (fig. 229).

Debitul de scurgere, deși crește de 3—4 ori după mese, rămâne mic în comparație cu schimburile lichidiene totale dintre plasmă și spațiile interstițiale. Valoarea sa atinge doar 2—4 litri zilnic, reprezentând o mică parte din cantitatea de plasmă care se întoarce la inimă după ce a traversat membranele capilare. Creșteri de până la 14 ori pot apărea

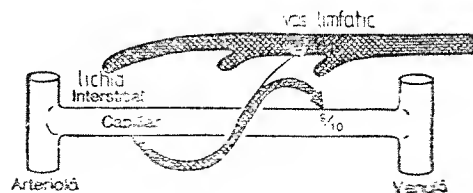


Fig. 229. Întoarcerea lichidului interstițial pe căile: venoasă și limfatică.

în cazurile de presiune interstițială mărită, ca urmare fie a presiunii capilare crescute, fie a permeabilizării capilarelor. La animalele inferioare, circulația limfei este controlată de inimile limfatice. În lipsa acestora, factorii care asigură la mamifere circulația centripetă limfatică sunt, în general, aceiași cu cei care acționează asupra circulației venoase. Diferența de presiune dintre teritoriul periferic și cel central al vaselor limfatice fiind mai mică decât în cazul venelor (3—4 mmHg), rolul principal revine pompei limfatice, creșterii presiunii tisulare și plasmelor interstițiale prin contracția musculară, compresiei pielii, pulsației arterelor, presiunii capilare mărite etc. De fiecare dată când conținutul plasmelor interstițiale crește, determinând umflarea țesutului respectiv, se produce tracțiunea filamentelor de ancorare și deschiderea capilarelor limfatice pentru a permite unei fracții de plasmă să pătrundă în interiorul capilarului prin joncțiunile dintre celulele endoteliale.

Prezența valvulelor la mică distanță de-a lungul întregului sistem limfatic obligă limfa să se deplaseze, într-un singur sens, spre locul de vărsare în circulația venoasă, ori de câte ori presiunea din spațiile interstițiale devine pozitivă (normal — 7 mmHg).

Volumul sanguin crescut după administrare de soluții izotone, cât și filtrarea capilară mărită de către substanțele vasodilatatoare de tipul histaminei (care dilată arteriolele și contractă venele) activează întoarcerea limfatică odată cu creșterea presiunii capilare. Prin aceasta, tendința la acumulare de proteine și apă în spațiile interstițiale este îndepărtată, iar starea de vacuum tisular este parțial restabilită.

Printr-un mecanism similar, de activare a circulației limfatice, mișcarea îndepărtează excesul de lichide interstițiale, realizând „uscarea” spațiilor intercelulare și presiunea ușor negativă necesară menținerii contactelor celulare.

În timp ce efortul și căldura cresc circulația limfatică, repausul o scade, predisponând la stază și edeme. Obstruarea vaselor limfatice de diferite cauze (corp străin, proces cicatriceal, compresii etc.), împiedicând drenajul limfei și proteinelor din lichidul interstițial, produce un edem limfatic masiv, urmat de împănare și deformarea părților moi, denumit elefantiazis.

## 7.7. PARTICULARITĂȚI CIRCULATORII REGIONALE

Unele organe prezintă particularități circulatorii, în vederea asigurării funcțiilor specifice. Două dintre acestea sunt esențiale supraviețuirii de scurtă durată a organismului. Ele sunt reprezentate de circulația coronariană și cerebrală. Ambele sunt protejate atât de slaba participare a reacțiilor simpatico-adrenergice globale la situații de urgență, cât și de reflexele baroreceptoare de reglare și menținere a presiunii sanguine la ieșirea din ventriculul stâng, în limite cât mai strânse, pentru a realiza perfuzia normală a inimii și creierului. O a treia arie circulatorie poate fi vitală în cazul mușchilor scheletici, care fac posibilă lupta sau fuga.

## 7.1.1. CIRCULAȚIA CORONARIANĂ

Circulația coronariană asigură irigația și nutriția miocardului, cu rol primordial pentru activitatea contractilă a inimii. Aportul de sânge oxigenat și de substanțe nutritive la celulele miocardice, ca principală funcție a circulației coronariene, are la bază o serie de particularități morfo-funcționale.

Pe plan morfologic, cele două artere coronare, plecate din aortă imediat deasupra valvulelor sigmoide, se distribuie mușchiului cardiac în două planuri perpendiculare unul pe altul. Între planul de separare atrio-ventricular și cel de cloasonare interventriculară sunt numeroase anastomoze mai ales spre vârf. În timp ce artera coronară stângă irigă partea anterioară și laterală a ventriculului stâng, coronara dreaptă se ramifică atât în ventriculul drept, cât și în regiunea posterioară a ventriculului stâng în 80—90% din cazuri.

În aproape 50% din cazuri circulă mai mult sânge prin coronara dreaptă decât prin cea stângă, în 30% debitul este egal, iar în 20% predomină coronara stângă. La rândul său, sângele venos ajunge în proporție de peste 75% în sinusul coronar, provenind din ventriculul stâng și mai puțin din ventriculul drept. Restul sângelui venos se varsă în atrul drept, fie prin venele cardiace anterioare, fie prin venele tebesiene.

Pe plan funcțional, circulația coronariană se particularizează atât prin modificările fizice ale debitului sanguin coronarian, cât și prin caracterul limitat al modului de adaptare a cordului la hipoxie. Spre deosebire de celelalte teritorii vasculare, irigarea cordului se realizează în diastolă. Activitatea contractilă ritmică a miocardului ventricular jenează propria sa perfuzie, datorită compresiei vaselor coronare de către presiunile intraparietale și intracavitare, inerente fenomenului de contracție.

Pe de altă parte, adaptarea la suprasolicitări hipoxice se produce numai prin creșterea debitului sanguin local, fără variații ale extracției oxigenului din sânge sau comutări metabolice temporare anaerobe. Miocardul, extrăgând din sângele arterial peste 70% din oxigenul fixat pe hemoglobină (de 3—7 ori peste nivelul oricărui alt organ) și având metabolism aproape exclusiv aerob, adaptarea sa la necesități crescute se poate realiza numai prin creșterea debitului coronarian.

Debitul coronarian uman variază în condiții de repaus între 225 și 250 ml sânge/min, ceea ce corespunde la 0,7—0,9 ml sânge/g miocard sau 50% din debitul cardiac total. În efortul maximal, debitul coronarian poate crește de 4—5 ori, atingând valori de 1000—1250 ml/min.

Factorii determinanți ai debitului coronarian sunt: presiunea de perfuzie a coronarelor, compresia sistolică, consumul de oxigen miocardic, tonusul neurogen și substanțele vasoactive (fig. 230).

Presiunea de perfuzie a coronarelor depinde de presiunea sistolo-diastolică de la nivelul locului de emergență a acestor din inimă. Ea afectează profund fluxul sanguin coronarian atât în timpul sistolei, cât și al

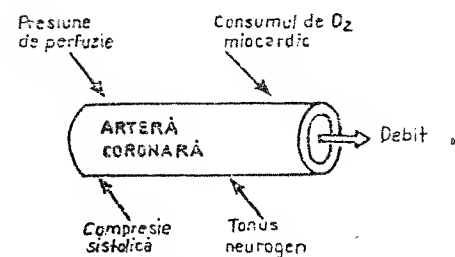


Fig. 230. Factorii determinanți ai debitului coronarian.

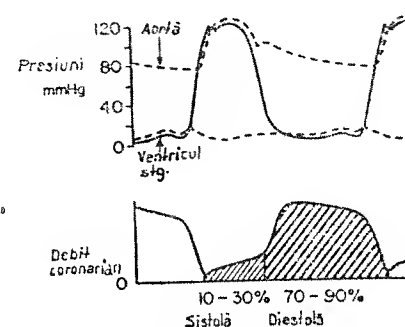


Fig. 231. Variațiile debitului coronarian în timpul ciclului cardiac.

diastolei. În timpul sistolei ventriculare, debitul scade chiar din perioada contracției izovolumetrice, pentru a crește în diastolă odată cu închiderea valvulelor aortice și relaxarea miocardului, ca urmare a reducerii rezistenței la flux a teritoriului vascular coronarian. Aproximativ 70—90% din debitul coronarian rezultă în timpul diastolei și doar 10—30% în perioada de ejecție sistolică (fig. 231).

În afara presiunii diastolice de perfuzie a miocardului (15—20 mm Hg), debitul coronarian depinde, ca și în alte teritorii vasculare, de rezistența vaselor coronare. Aceasta constituie factorul determinant specific și cel mai important de autoreglare a debitului coronarian. Ea are la bază participarea diversilor factori extravasculari compresivi (compresia musculară sistolică, presiunea lichidului interstițial) și factori intravasculari (diametrul vaselor coronare, vâscozitatea sanguină, presiunea intracoronariană sistolo-diastolică, concentrația în  $O_2$  etc.). Rezistența vasculară coronariană variabilă asigură adaptarea debitului coronarian și aportul de  $O_2$  și substrat energetic la celulele miocardice. În general, debitul coronarian crește direct proporțional cu nevoia de oxigen a inimii, care este dependentă, la rândul său, de activitatea mecanică specifică. Fluxul coronarian pe gram de ventricul drept, de exemplu, reprezintă numai 20% din cel al ventriculului stâng, iar fluxul sanguin prin atrul drept, doar 1/2 din cel al atrului stâng.

Diferența arterio-venoasă a oxigenului din sângele care irigă miocardul fiind de 12—13 ml  $O_2$  la 100 ml sânge trădează consumul crescut de peste 30 ml  $O_2$ /minut, ceea ce corespunde la aproape 10% din consumul total al organismului. Datorită acestui fapt, sângele venos coronarian este cel mai desaturat sânge în oxigen din organism (4—5 ml  $O_2$ /100 ml sânge), având o saturație doar de 25% față de 75—90% în alte teritorii.

Factorii determinanți ai consumului miocardic crescut de oxigen sunt: contractilitatea ritmică, tensiunea intraparietală sistolică, frecvența

cardiacă, activitatea metabolică produsă de unii hormoni (catecolamine, hormoni tiroidieni) etc.

În condiții bazale, consumul de  $O_2$  al inimii este proporțional cu produsul dintre tensiunea miocardului ventricular și timpul de contracție. În caz de tahicardie, scurtarea timpului de umplere ventriculară diastolică reduce durata de perfuzie a ventriculului stâng, predispunând la tulburări de nutriție miocardică. În efort cresc atât debitul cardiac, cât și fluxul sanguin coronarian. Creșterea și adaptarea la necesitățile metabolice variabile ale debitului coronarian se realizează prompt, prin variațiile rezistenței coronariene intravasculare. Acestea dețin, de altfel, rolul principal în autoreglarea circulației coronariene.

Reglarea circulației coronariene se realizează pe cale nervoasă și umorală, cu participarea obligatorie a unor factori metabolici locali. Printre aceștia figurează în primul rând consumul de oxigen al miocardului, ca factor determinant major al debitului sanguin coronarian. Deficitul sau lipsa oxigenului dilată vasele coronare fie direct, fie prin intermediul unui mesager metabolic. Ilustrativ din acest punct de vedere este cazul hiperemiei reactive realizate după ocluzia coronarelor pentru o perioadă scurtă, de 5—30 s, a cărei intensitate este direct proporțională cu durata ocluziei.

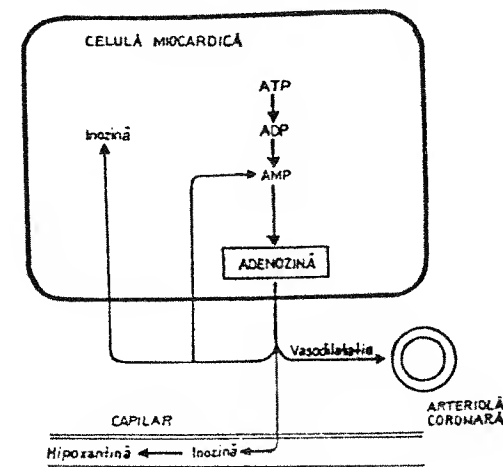
Substanțele coronarodilatatoare de tipul trinitrinei, nitriților și pàpaverinei realizează vasodilație prin mecanismul anoxiei tranzitorii determinate de inhibarea consumului de oxigen și formarea de monoxid de azot (NO), relaxant al musculaturii netede vasculare.

Catecolaminele, tiroxina și căldura provoacă, de asemenea, coronarodilație prin acțiunea directă vasculară.

Participarea unui mesager biochimic nu poate fi exclusă dacă se are în vedere că hipoxia produce deschiderea sfincterelor precapilare, la valori ale presiunii de perfuzie sub limita inferioară până la care acționează autoreglarea. Izolarea și identificarea mesagerului constituie o problemă nerezolvată a fiziologiei coronariene. Numeroase fapte experimentale pledează, după Berne, Rubio și colab. (1979), pentru participarea adozinei, ca principal mesager metabolic, la autoreglarea fluxului coronarian. Adozina se formează în cantități crescute în condiții de hipoxie prin defosforilarea succesivă a ATP și ADP din miocite până la stadiul de AMP, care, în lipsa oxigenului, este degradat în adozină și fosfor anorganic cu ajutorul 5'-nucleotidazei. Ajunsă în lumenul capilar, adozina poate fi degradată de către enzimele endoteliale de tipul adozin dezaminazei până la stadiul de inozină și hipoxantină, inactive, ori refosforilată către AMP sau antrenată de către fluxul capilar pentru a-și exercita efectul coronarodilatator prin intermediul unor receptori specifici (fig. 232).

Hipoxia, intensificând formarea de adozină, realizează arteriolo-dilație coronariană proporțională cu cantitatea eliberată de creșterea fluxului coronarian și reducerea hipoxiei. Astfel, adozina, participând la îndepărtarea cauzei care a generat-o, contribuie la autoreglarea circulației coronariene.

Fig. 232. Formarea și inactivarea adozinei în miocard.



În afara adozinei, hipoxia crește eliberarea de  $K^+$  din celule. În timp ce hiperkaliemia crește fluxul coronarian, hipokaliemia îl reduce. Dintre ceilalți ioni, doar calciul pare implicat în tonusul coronarian, întrucât substanțele blocante ale canalelor de calciu de tipul nifedipinei, verapamilului și diltiazemului posedă proprietăți coronarodilatatoare.

Un rol tot mai important se atribuie, în ultimii ani, produșilor de metabolizare a acidului arahidonic endotelial în menținerea tonusului coronarian normal. Spre deosebire de endoteliul vaselor coronare normale, care eliberează prostaciclina (PGI) ca precursori ale factorului endotelial de relaxare (EDRF) identificat cu NO, endoteliul alterat prin leziuni aterosclerotice sau fumat favorizează agregarea plachetară și eliberarea de substanțe coronarconstrictoare de tipul tromboxanilor ( $TXA_2$ ) și serotonininei (5-HT) (fig. 233).

Hipoxia locală, de diferite cauze, potențează contracția musculaturii netede și spasmul coronarian, produse de substanțele respective, în lipsa

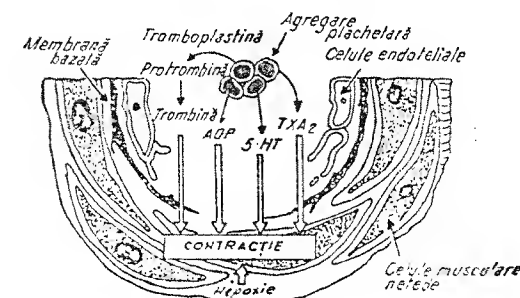


Fig. 233. Consecințe umorale și vasculare ale alterării endoteliului coronarian (agregare plachetară și eliberarea de substanțe constrictoare) (după Shepherd și Vanhoutte, 1985).

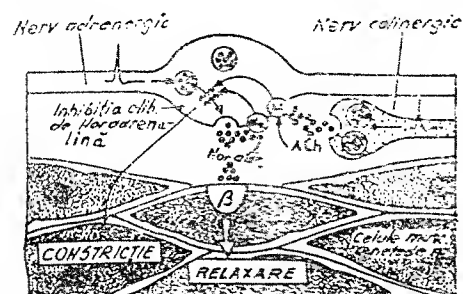


Fig. 234. Interacțiunea simpatico-parasimpatică la nivel coronar.

coronariene de activitatea crescută sau scăzută a inimii. Prin acțiune directă, stimularea simpatică determină constricția slabă a coronarelor mari de cauză alfa-adrenergică și dilatația moderată a arteriolelor de rezistență prin intermediul receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici. Noradrenalina eliberată de la nivelul terminațiilor simpatică ale cordului, stimulând și receptorii beta<sub>1</sub>-adrenergici din miocard, exercită efecte metabolice indirecte de tip coronarodilatator prin intensificarea consumului de oxigen produs de creșterea frecvenței și contractilității miocardice.

O inervație simpatică colinergică, similară cu cea din mușchii scheletici, nu a fost dovedită la nivelul vaselor coronare.

Sistemul parasimpatic, deși este bogat reprezentat în vasele coronare, provoacă o slabă coronarodilatație sau chiar vasoconstricție coronară prin intermediul receptorilor muscarinici inhibitori ai eliberării de noradrenalină coronarodilatatoare de la nivelul terminațiilor simpatică perivasculară (fig. 234).

De subliniat, așadar, că efectele metabolice indirecte dețin un rol mai important în reglarea neuro-umorală a circulației coronariene decât cele directe. Astfel, atât noradrenalina, cât, mai ales, adrenalina, acționând asupra ambelor tipuri de receptori adrenergici, induc coronarodilatație prin mecanism predominant metabolic. Dopamina, de asemenea, provoacă dilatarea coronarelor, indusă metabolic. Spre deosebire de catecolamine, a căror acțiune directă constricționară este contracarată de efectele lor metabolice de tip coronarodilatator, atât vasopresina, cât și angiotensina din sângele circulant produc numai coronarconstricție la doze mari nefiziologice.

Dintre zonele reflexogene producătoare de reflexe coronariene fac parte zona sino-carotidiană și vasele coronare. Regiunea sino-carotidiană este sediul unor reflexe chemo- și baroreceptoare declanșate de injectarea locală a diverselor substanțe excitante sau de variațiile de presiune sanguină. Experimental, s-a demonstrat că injectarea intracarotidiană de nicotină produce vasodilatație coronariană, iar ocluzia carotidelor induce coronarconstricție contracarată de coronarodilatația indusă metabolic.

endoteliului vascular eliberator de NO și prostaciline anti-agregante și vasodilatatoare.

Autoreglarea metabolică intravasculară este întregită de controlul nervos vegetativ al fluxului sanguin coronarian. Aceasta se realizează atât pe cale neuro-umorală directă, cu participarea noradrenalinei și acetilcolinei ca mediatori chimici ai nervilor cardiaci simpatico-parasimpatici, cât și în mod indirect, prin efectele metabolice produse asupra circulației

Pe de altă parte, ocluzia coronarelor provoacă pe cale reflexă vagală scăderea presiunii sanguine sistemice și bradicardie (reflexul Bezold-Jarisch). Acestea contribuie fie la producerea sincopei inaugurale în unele infarcte de miocard, fie la instalarea șocului cardiogen postinfarct.

Spre deosebire de factorii metabolici care asigură menținerea constantă a fluxului și adaptarea lui la necesitățile nutritive variabile ale mușchiului cardiac, factorii nervoși tind să se opună autoreglării metabolice, determinând noi condiții de irigare normală sau patologică a miocardului.

### 7.7.2. CIRCULAȚIA CEREBRALĂ

Circulația cerebrală, deși are loc în spațiul închis al cutici craniene inextensibile, este una din ariile circulatorii locale bine reglate. Grație reacțiilor neuro-umorale compensatoare de autoreglare a circulației cerebrale, variații mari ale presiunii sanguine generale, între 60—180 mm Hg, se soldează cu modificări mici ale presiunii și debitului circulator cerebral. În creier, venele îndeplinind rol numai de conducte, nu și de rezervor sanguin, cantități egale de sânge ajung și pleacă din teritoriul intracranian pentru a evita fenomenele de colaps sau compresiune cerebrală.

În timp ce circulația de întoarcere este favorizată de gravitație, expansiunea sistolică a arterelor și aspirația toracică, circulația arterială apare îngreuiată de cudura carotidelor și poligonului Willis, care amortizează o parte din forța de expulzie a sângelui. În plus, datorită ortostatismului, presiunea efectivă de perfuzie a creierului este cu aproximativ 20—25 mmHg mai mică decât cea din aortă.

Debitul sanguin cerebral mediu variază între 55 și 60 ml/100 g/min, ceea ce înseamnă cam 750—800 ml/min, în cazul creierului uman de 1300—1350 g. În comparație cu masa encefalică, de 2% din greutatea corporală, fluxul sanguin cerebral reprezintă 15% din debitul cardiac total. Viteza de scurgere este, de asemenea, mare, realizând traversarea creierului de către izotopi în 3 s. În timpul efortului fizic, defecației, travaliului și al expirului forțat cu glota închisă, în general, circulația de întoarcere cerebrală devine mai anevoioasă, jugularele se umflă, fața se congestionează, datorită presiunii intratoracice pozitive.

Creierul, fiind cel mai mare consumator de oxigen, prezintă o sensibilitate deosebită la anemie. Dacă bulbul este mai rezistent (20—30 min), scoarța apare foarte vulnerabilă (2—3 min).

Consumul de oxigen/minut este de 3 ml/100 g, respectiv 40—50 ml pentru creierul total, corespunzând la 18% din oxigenul consumat de întregul organism. La rândul său, consumul de glucoză al creierului atinge 4—5 g/oră, ceea ce reprezintă cam 100 g/24 de ore. Pentru a satisface aceste necesități metabolice mari ale creierului, debitul sanguin cerebral se adaptează la condițiile variabile locale pe cale predominant umorală, cu participarea gazelor din sânge.



*Autoreglarea circulației cerebrale* se realizează pe cale predominant metabolică. Ea depinde în primul rând de concentrația oxigenului și bi-oxidului de carbon din sângele care irigă țesutul nervos cortico-subcortical. Excesul de  $\text{CO}_2$ , ca și deficitul de  $\text{O}_2$ , cauzează vasodilatație. Dublarea concentrației  $\text{CO}_2$ , de exemplu, determină și dublarea debitului, în vederea îndepărtării sale ca factor de vasodilatație și de reducere a excitabilității neuronale. Invers, scăderea  $\text{CO}_2$  reduce fluxul sanguin cerebral pentru a permite acestuia ( $\text{CO}_2$ ) să revină, prin acumulare, la valori normale. Asemănător deficitului de  $\text{CO}_2$ , excesul de  $\text{O}_2$  crește tonusul musculaturii netede vasculare, predispunând la vasoconstricție și la reducerea fluxului sanguin cerebral.

La rândul său, scăderea cu 75% a saturației în  $\text{O}_2$  a sângelui arterial crește debitul sanguin cerebral cu 40%, dovedind astfel acțiunea sa vasculară ceva mai slabă decât a  $\text{CO}_2$ . De fapt, efectele circulatorii ale celor două gaze sanguine se sumează, completându-se. Ca factor principal al autoreglării circulației cerebrale,  $\text{CO}_2$ , rezultat din reacțiile oxido-reductoare locale, deține rolul de bază în vasomotricitatea și adaptarea circulației cerebrale la necesități. În timp ce creșterea concentrației  $\text{CO}_2$  din sânge provoacă o evidentă vasodilatație locală, valorile scăzute din timpul hiperpneei induc modificări vasculare de sens invers.

Experimental, s-a demonstrat, de altfel, că zonele din creier în stare de hipoactivitate prezintă fenomenul de vasodilatație și hiperemie adaptativă, determinat de acumularea de cataboliți ( $\text{CO}_2$  și  $\text{H}^+$ ), pe de o parte, și de către anoxemie, pe de alta. În sens vasoconstrictor nu apar reacții evidente, ci doar creșteri ale tonusului vascular cerebral prin același mecanism umoral asigurat de conținutul scăzut în substanțe vasodilatatoare.

La rândul lor, adrenalina și noradrenalina produc, ca și excitarea simpaticului cervical, efecte constrictoare slabe, doar la nivelul vaselor piale.

Reglarea extrinsecă, extracerebrală, intervine numai când prăbușirea presiunii sanguine este de peste 50% din valoarea normală. Paralel cu răspunsurile neuro-reflexe compensatoare generale, apar în asemenea împrejurări fenomene tranzitorii de vasoconstricție regională, realizată pe calea inervației simpatice perivascularare. Vasele cerebrale sunt bogat inervate de simpaticul cervical. Nici secționarea și nici stimularea acestuia nu produc însă modificări vasculare intracraniene importante, din cauza contracarării lor de către mecanismele autoreglării metabolice. Când presiunea sanguină periferică crește în efort, se produce un oarecare grad de vasospasm cerebral cu rol protector. Creșterile presiunii intracraniene sunt contracarate într-un prim moment prin vasoconstricție, urmată de vasodilatație intrinsecă de origine locală, pentru ca, ulterior, să se soldeze cu reacții reflexe presoare generale, care vor asigura irigarea satisfăcătoare a creierului. Prin astfel de reacții, debitul sanguin cerebral este menținut în limite normale chiar dacă presiunea sanguină sistemică prezintă variații mari, între 60 și 160 mmHg. La persoanele hiperten-

sive, autoreglarea funcționează până la 180 sau chiar 200 mmHg. Ineficiența ei duce la creșterea presiunii capilare și la edem cerebral sau la hemoragii cerebrale.

### 7.7.3. CIRCULAȚIA MUSCULATURII SCHELETICE

Musculatura scheletică, reprezentând la om aproximativ 40—50% din greutatea corporală, deține un rol important în repartitia sângelui circulant, atât în condiții de repaus, cât, mai ales, în stare de activitate. În condiții de repaus, consumul de oxigen al mușchilor striati fiind doar de 50—60 ml/min, debitul sanguin total al acestora nu depășește 800—1 000 ml/min. În timpul efortului fizic, consumul de oxigen și fluxul sanguin muscular cresc proporțional cu intensitatea acestuia, atingând valori de 15—25 de ori superioare celor din repaus, pe seama creșterii corespunzătoare a debitului cardiac, a dilatării vaselor din mușchi și a redistribuirii sângelui în diferitele arii corporale. Determinând fenomene de predominanță simpatică, efortul fizic realizează creșterea debitului cardiac și a presiunii arteriale, precum și deschiderea capilarelor din mușchii în stare de activitate.

Arteriiolele musculaturii scheletice sunt bogate în inervație simpatică și receptori beta-adrenergici dilatatori. Adrenalina de origine suprarenală este vasodilatatoare, în timp ce noradrenalina eliberată local este vasoconstrictoare. În plus, vasele mușchilor striati posedă fibre simpatice colinergice, al căror mediator chimic este acetilcolina, prevăzută cu efecte puternic dilatatoare.

La vasomotricitatea neurogenă se adaugă participarea unor factori locali mecanici. În cursul efortului ritmic, contracția musculară maximală se însoțește de reducerea fluxului sanguin local, iar, în timpul relaxării, fluxul crește. Circulația în mușchii fazici este mai puternic afectată de contracțiile ritmice decât în cazul mușchilor tonici. În timp ce aportul de sânge este împiedicat de fenomenul de contracție, ca și în cazul circulației coronariene, întoarcerea venoasă este facilitată.

În afara factorilor extrinseci neurogeni și mecanici, circulația mușchilor scheletici este sub controlul factorilor metabolici locali. Aceștia dețin de fapt rolul principal în producerea dilatației vaselor rezistive precapilare din mușchii activi, permițând creșterea debitului sanguin, corespunzător nevoilor metabolice locale. În acest sens pledează faptul că vasodilatația persistă după denervare. Creșterea fluxului sanguin la nivelul musculaturii în stare de activitate se datorește acțiunii dilatatoare însumate a mai multor factori metabolici rezultați din metabolismul intrinsec muscular. Printre aceștia figurează consumul crescut de oxigen, excesul de acid lactic,  $\text{CO}_2$ , radicali liberi și ioni de potasiu din sânge, precum și de adenzină rezultată din consumul crescut de ATP. Deși rolul fiecăruia din acești factori nu este suficient cunoscut, sigur apare faptul că hipoxia locală, creșterea osmolarității și concentrației potasiului în sângele muscular contribuie la producerea vasodilatației și debitului sanguin crescut din musculatura activă.



În afara acțiunii vasculare directe, factorii hiperemianți produc și o simpaticoliză locală, întrucât anulează vasoconstricția indusă de stimularea nervoasă simpatică. Componenta reglatoare neurogenă participă mai mult la mobilizarea și deplasarea masei sanguine generale spre musculatura în stare de activitate, decât la asigurarea autoreglării locale. Aceasta se găsește sub controlul adaptativ al factorilor metabolici și mecanici locali, modulați în permanență de factorii neurogeni și hormonal generali.

Particularitățile circulației pulmonare și renale vor fi menționate la capitolele respective.

## 8. FIZIOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

Ca funcție vitală a organismelor vii, respirația reprezintă ansamblul fenomenelor fizice, chimice și biologice prin care se asigură schimburile de gaze între organism și mediu, necesare proceselor de oxidație tisulară. Consumul de  $O_2$  și eliminarea de  $CO_2$  reprezintă o funcție comună tuturor ființelor vii. Cu mici excepții, viața este posibilă numai în prezența, în principal, a  $O_2$ , sub o formă absorbabilă. Accesul său către beneficiar — celula — se face diferențiat, în funcție de poziția pe scara evoluției filogenetice, de la simpla difuziune membranară, în cazul animalelor inferioare, la transportul și schimbul gazos realizat cu ajutorul unor structuri diferențiate, la animalele superioare.

La mamifere și om, actul complex al respirației se realizează în trei etape — pulmonară, sanguină, tisulară, cu participarea căilor aeriene și plămânilor, pe de o parte, și a pompei cardiace, pe de alta. Ramificațiile celor două sisteme de pompare se apropie la nivelul parenchimului pulmonar, aerul și sângele fiind separate doar de membrana alveolo-capilară (fig. 235).

La realizarea transportului gazelor respiratorii în organism participă două categorii de procese fizice, convective și de difuziune. Procesele convective asigură deplasarea moleculelor de gaz la distanțe relativ mari, pe cale aeriană-ventilatorie și apoi sanguină, în vederea primenirii lor continue la nivel pulmonar și tisular.

La rândul lor, procesele de difuziune asigură transferul în teritoriul limitat pulmonar și tisular al  $O_2$  și  $CO_2$  înăuntrul și în afara sistemului circulator închis.

La nivel celular, oxigenul este utilizat în complexe procese oxidative furnizoare de energie, care au ca rezultat formarea unor „deșcuri“ biologice, a căror eliminare sau neutralizare este, de asemenea, esențială pentru menținerea vieții.

În ansamblu, schimburile gazoase la mamifere și om necesită:

- captare de  $O_2$  și eliminare de  $CO_2$ , realizate la nivel pulmonar și cunoscute sub denumirea de respirație pulmonară (respirație externă);
- transport de gaze respiratorii de către sânge (etapă sanguină);
- participarea  $O_2$  la reacțiile oxidoreductoare celulare, producătoare de energie și  $CO_2$  (respirație celulară, sau internă).

În timp ce respirația pulmonară asigură schimbul de gaze dintre organism și mediul înconjurător la nivel pulmonar, funcția respiratorie a sângelui realizează transportul în dublu sens al acestora pe cale sanguină, în vederea utilizării oxigenului la nivel celular și îndepărtării  $CO_2$  rezultat din combustiiile tisulare.

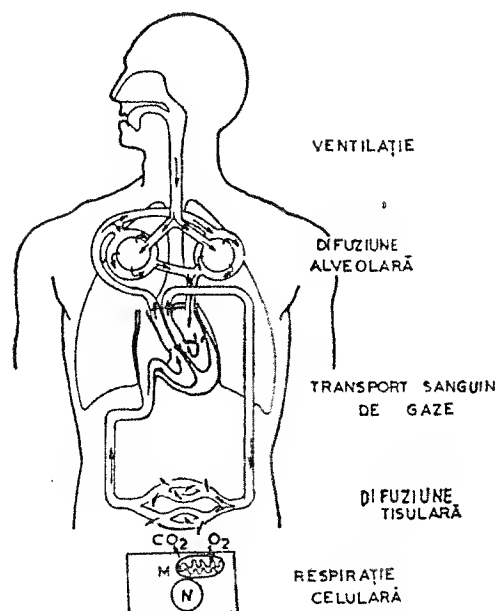


Fig. 235. Transportul gazelor respiratorii în organismul uman.

### 8.1. RESPIRAȚIA PULMONARĂ

Respirația pulmonară, sau externă, ca primă etapă a respirației se realizează în două faze: una mecanică, ventilatorie, și alta fizico-chimică, reprezentată de schimburile gazoase alveolo-capilare.

Componenta mecanică realizează înprospătarea aerului de la nivelul suprafeței alveolare de schimb, ca urmare a diferențelor de presiune dintre aerul atmosferic și cel pulmonar, create de distensia și retractoria ritmică a cuștii toracice. Variațiile presiunii intratoracice, fiind însoțite de modificări presionale similare la nivelul căilor respiratorii pulmonare, determină intrarea sau ieșirea aerului din plămâni, după cum țesutul fibro-elastic pulmonar s-a dilatat sau s-a retractat în timpul unui ciclu respirator reprezentat de inspir și expir.

Componenta mecanică, ventilatorie, este întregită de schimbul de gaze între aerul alveolar și sângele venos capilar dependent de integritatea membranelor alveolo-capilare și eficiența legilor fizice ale difuziunii celor două gaze respiratorii.

La baza acestor procese complexe stau particularități morfo-funcționale ale căilor respiratorii și sistemului toraco-pulmonar, ce vor fi succint prezentate, înaintea datelor propriu-zise de fiziologie a respirației pulmonare.

### 8.2. PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE ALE APARATULUI RESPIRATOR

Ca organ fibro-elastic dilatabil în cavitatea toracică variabilă în inspir și în expir, plămânul se comportă ca un veritabil container elastic pasiv, capabil să-și modifice volumul sub influența creșterii sau reducerii diametrelor sale în timpul respirației. Predominanța țesutului elastic face ca, sub influența presiunii negative intrapleurale, parenchimul pulmonar să urmeze cu fidelitate mișcările cuștii toracice, determinând modificări ale volumului și presiunilor intrapulmonare, însoțite de deplasarea în sens dublu a aerului atmosferic în căile respiratorii. Respirația este asigurată prin activitatea perfect coordonată de deplasare a aerului prin sistemul ramificat de tuburi aeriene cu sistemul hemodinamic de mișcare a sângelui spre capilarele pulmonare. Ramificațiile celor două sisteme converg, astfel încât la nivelul membranei alveolo-capilare cele două fluide în mișcare sunt aproape în contact, grosimea stratului separator fiind minimă și perfect adaptată funcției de schimb.

Practic, *sistemul respirator* are doi poli:

- polul pulmonar, unde are loc respirația externă (vehiculare de aer prin sistemul de conducte + schimburile gazoase aer—sânge);
- polul tisular, unde are loc, pe de o parte, schimbul de gaze respiratorii sânge—țesut, prin intermediul lichidului interstițial, iar, pe de altă parte, respirația internă celulară (utilizarea  $O_2$  și generarea  $CO_2$  de către celule).

La nivelul polului pulmonar se disting:

- a) o zonă de conducere, care este nealveolizată (nu conține alveole), deci nu participă la schimburile gazoase. În acest sector are loc un transfer de masă convectiv, în care regimul de curgere este proporțional cu diametrul conductei la puterea a 4-a;
- b) o zonă respiratorie — alveolizată —, care este sediul hematozei pulmonare. Această zonă corespunde acinilor pulmonari care cuprind trei generații de bronhiolă respiratorii parțial alveolizate (generațiile 17—19), canale alveolare și saci alveolari complet alveolizați (generațiile 20—23). Transferul se face prin difuziune (fig. 236).

De aceeași manieră se pot împărți și vasele:

- vasele zonei de conducere (vase extraalveolare), cu un sistem de curgere rapidă (artere, arteriole, venule, vene);
- vasele zonei alveolare (precapilare, capilare), cu viteză de circulație foarte lentă, favorizând schimburile gazoase.

Plămânul este sediul procesului de ventilație pulmonară. Funcția sa se realizează, pe de o parte, datorită legăturilor morfo-funcționale cu toracele, justificând noțiunea de sistem toraco-pulmonar folosită în mecanica respiratorie, iar, pe de altă parte, prin sistemul de conducte care constituie arborele bronșic și servește transportului de gaze.

Plămânul conține și sediul sectorului de schimb respirator, reprezentat de bariera alveolo-capilară.

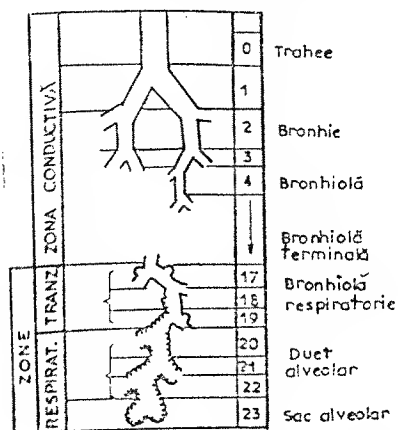


Fig. 236. Căile aeriene după Weibel (1963).

Greutatea acestui organ variază între 0,8—1 kg, din care aproape jumătate este asigurată de sânge, 20% din masa pulmonară este reprezentată de țesut nealveolizat, irigat prin arterele bronșice, iar 30% de țesut alveolizat irigat prin arterele pulmonare.

### 8.2.1. SISTEMUL DE CONDUCTE AERIENE

Sistemul de conducte aeriene reprezentat de nazo-faringe, laringe, trahee, bronhii și bronhiole prezintă o zonă de conducție (superioară) și o zonă respiratorie propriu-zisă (inferioară).

Caracteristic căilor respiratorii superioare este prezența scheletului cartilaginios, țesutului musculo-elastic, plexului vascular submucos și epitelului ciliat.

La nivelul căilor respiratorii inferioare, absența cartilajelor din teritoriul bronșiolar este supleată de prezența surfactantului pulmonar secretat atât de celulele Clara bronșiolare, cât și de pneumocitele de ordinul II alveolare. Reducând tensiunea superficială de la nivelul suprafeței alveolare, aceasta menține canalele alveolare deschise, permițând deplasarea aerului până la nivelul teritoriului de schimb gazos alveolo-capilar.

Grație particularităților sale morfo-funcționale, sistemul de conducte aeriene asigură:

- deplasarea aerului în dublu sens, cu posibilitatea de reglare a debitului, rezistenței la flux și a volumului spațiului mort;
- încălzirea și umectarea aerului;
- captarea și îndepărtarea particulelor inhalate (proces de apărare nespecifică).

Traheea și bronhiile principale (canale independente de țesutul pulmonar respirator) au o armătură cartilaginoasă dispusă în potcoavă, în-

chisă posterior printr-o porțiune musculară. Țesutul conjunctiv cartilaginios le conferă o oarecare rigiditate, care le permite să rămână permeabile în cazul presiunii crescute intratoracice, din expirul forțat, iar componenta musculară, prin colabarea adecvată, determină creșterea vitezei de mișcare a aerului, favorizând eliminarea sa și expectorația, în tuse.

Pentru următoarele 2—3 generații de ramificații, cartilajul este neregulat, stratul muscular este mai bine reprezentat, iar glandele bronșice, care vor deveni mult mai rare în bronhiile mici, acum sunt numeroase.

Dispoziția oblică și circulară a fibrelor musculare și sensibilitatea la diferiți factori endo- și exogeni oferă posibilitatea unor variații de calibr, cu atât mai importante, cu cât țesutul cartilaginios este mai redus.

Bronhiiolele cu diametrul sub 1 mm nu au inel cartilaginios, nu au glande bronșice și sunt tapetate cu un epiteliu cubic simplu.

Bronhiile intrapulmonare sunt înconjurare de un corset conjunctiv puțin extensibil, care le separă de parenchim și delimitează un spațiu virtual comun bronhiilor și arterelor pulmonare.

Acest suport conjunctiv dispăre la nivelul bronhiiolelor și parenchimul se inseră direct pe peretele lor extern, cu consecințe funcționale importante.

Între bronhiiole și parenchim se stabilește o interacțiune în ambele sensuri, astfel încât variațiile volumului pulmonar sunt transmise direct bronhiiolelor mici, iar contractia musculaturii acestora atrage radier parenchimul, modificându-i complianța.

### 8.2.2. STRUCTURA FUNCȚIONALĂ A PLĂMANULUI

Plămânul, în ansamblu, conține mai mult de 30 de varietăți de celule, o proporție însemnată revenind tunicii mucoase.

Mucoasa are particularități structurale și funcționale în funcție de sectorul pe care îl tapetează.

La nivelul traheei și bronhiilor mari, epitelul este pseudostratificat cilindric ciliat, format din mai multe tipuri de celule:

- celule ciliate, prezentând fiecare circa 250 de cili la polul apical;
- celule caliciforme (în proporție de 1 la 5 celule ciliate), secretoare de mucus. Numărul lor crește în cazul unor agresiuni toxice sau virale;

- celule cu marginea „în perie”, bogate în ribozomi liberi, implicate în resorbția unei cantități de mucus și în unele procese secretorii;

- celule bazale cu rol în regenerare;

- celule neuro-ectodermice, cu conținut bogat în granule secretoare de hormoni locali de tip aminic (histamină, serotonină, catecolamine), polipeptidice (VIP, TSH, MSH, ACTH, calcitonină, gastrină, secretină, kinine plasmatică, vasopresină etc.) și lipidice (prostaglandine, tromboxan, prostacilină, leucotriene). Nu s-au evidențiat legături ale acestor celule cu fibre nervoase aferente sau eferente. Posedând capacitatea de a capta precursori de bioamine, ele aparțin sistemului endocrin difuz (APUD).

La suprafața epiteliului se deschid canalele glandelor mucoase care se extind în profunzime până în stratul muscular.

Corionul, situat imediat subepitelial, conține numeroase limfocite, mastocite, eozinofile, o rețea fibro-elastică cu dispoziție longitudinală și capilare de 2—3 ori mai numeroase, comparativ cu rețeaua alveolară.

În submucoasă se găsesc glande bronșice de tip sero-mucos, de 1 mm lungime, ale căror canale de excreție pot ajunge până în stratul muscular. Aceste canale au o dispoziție circulară în bronhii și spiralată în bronhiole și pot produce, prin contracția lor, plisarea mucoasei și închiderea lumenului.

Bronhiiolele respiratorii și canalele alveolare constituie un teritoriu de tranziție spre alveole. Epiteliul este de tip cubic, iar între celulele epiteliale apar intercalate capilarele subepiteliale.

Când diametrul bronhiolilor scade sub 1 mm, dispar cartilajul, glandele sero-mucoase și nodulii limfatici, iar epiteliul devine cubic, cu sau fără cili. Celulele caliciforme scad numeric și dispar spre porțiunile distale. Devin mai abundente celulele neciliate, proeminente în lumen, denumite celule Clara.

Celulele Clara au aparat Golgi și reticul endoplasmatic bine reprezentat și conțin numeroase granulații exocrine dense. Ele sunt implicate în elaborarea mucusului și surfactantului pulmonar.

Unitatea funcțională a plămânului este acinul pulmonar, sau unitul respirator, format din structurile ce încep la nivelul bronhiolei respiratorii. La acest nivel, epiteliul cubic devine turtit și lipsit de cili. Alveolele pulmonare au pereți subțiri, construiți dintr-o rețea de capilare sanguine anastomozate, înglobate într-o rețea de reticulină și un înveliș epitelial format din două tipuri de celule:

— pneumocite de tip I (membranoase), celule mici, pavimentoase, în număr redus;

— pneumocite de tip II (granulare), celule mari, rotunde sau cuboidale, mult mai numeroase, bogate în corpi denși secretori de surfactant pulmonar antiataelectazic. În periclii alveolari se găsesc și celule macrofage aparținând fagocitelor mononucleate.

Alveolele alăturate comunică prin mici orificii numite pori alveolari.

Numărul alveolelor pulmonare a fost evaluat la aproximativ 300 milioane, realizând o suprafață de schimb gazos de 80—100 m<sup>2</sup>.

Lobulii și acinii au o rețea de fibre elastice și colagene în strânsă legătură cu structurile bronșiolare și arteriale, care constituie un continuu elastic, astfel încât fiecare cale aeriferă și fiecare vas sunt legate elastic de structurile vecine. Consecința funcțională a acestui tip de relații structurale este posibilitatea de transmitere a tensiunilor ce iau naștere într-un punct al sistemului elastic pulmonar, prin rețea, tuturor părților componente ale sistemului.

Structura cea mai puternic implicată în funcția respiratorie a plămânului este *membrana alveolo-capilară*, adaptată perfect funcției de schimb gazos prin procese fizico-chimice de simplă difuziune.

Ea constituie o adevărată barieră aer-sânge, formată din membrană bazală alveolară, surfactant pulmonar, pneumocite I și II, pe de o parte, și membrană bazală capilară și endoteliu capilar, pe de altă parte, separate doar de spațiul septal (interstițial). Grosimea membranei alveolo-capilare normale nu depășește 0,4—0,6 μm, permițând transferul rapid al celor două gaze prin simpla diferență de presiune parțială a acestora în teritoriul alveolar și capilar al barierei aer-sânge.

La exterior, plămânii sunt tapetați de foia viscerală a seroasei pleurale, care împreună cu cea parietală formează spațiul pleural lubrifiat, cu presiune negativă, indispensabil proceselor de ventilație pulmonară (vezi Mecanica respiratorie).

### 8.2.3. VASCULARIZAȚIA PLĂMÂNULUI

Plămânul este un organ de vascularizație dublă, nutritivă, asigurată de vasele bronșice aparținând circulației sistemice cu regim de presiune înaltă, și funcțională, realizată de circulația pulmonară sau mica circulație, cu regim de presiune joasă.

Deși aparțin unor compartimente diferite, cele două circuite sanguine stabilesc între ele comunicări prin anastomoze de diferite tipuri.

#### 8.2.3.1. Vascularizația nutritivă

Vasele bronșice asigură vascularizația bronhiilor și a vaselor mari pulmonare, a septurilor fibroase, a pleurei viscereale și parietale mediastinale.

Ramurile arteriale sunt satelite bronhiilor și merg până la bronhiiolele terminale, dar nu ajung până la zona alveolizată.

Rețeaua capilară care se formează din arteriolele bronșice se continuă cu două plexuri venoase — submucos și peribronșic. Cele două plexuri realizează, prin comunicările dintre ele, numeroase anastomoze veno-venoase.

Drenajul venos al plexului peribronșic se face spre vena azigos în partea dreaptă și în hemiazigos și intercostală superioară pentru partea stângă.

Plexul submucos efectuează drenajul în cea mai mare parte în venele pulmonare, explicând infiltrația cu sânge venos a sângelui care ajunge în atriul stâng. Cantitatea de sânge venos care pătrunde în atriul stâng este de numai 1—2% din debitul cardiac, datorită faptului că debitul sanguin pulmonar este mult mai mare față de cel bronșic.

În unele circumstanțe patologice, când circulația pulmonară este obstruată sau distrusă, între cele două sisteme circulatorii se dezvoltă numeroase anastomoze anormale, astfel încât circulația bronșică preia o parte din rețeaua arterială pulmonară. În aceste condiții, debitul arterial bronșic poate crește, atingând valori până la 5—20% din debitul ventriculului stâng. Circulația pulmonară neadaptată valorilor tensionale crescute din teritoriul bronșic poate fi sediul unor hemoragii grave.

## 8.2.3.2. Vascularizația funcțională

Circulația pulmonară, sau mica circulație, este formată dintr-un sistem arterial pulmonar, care cuprinde artera pulmonară și ramurile sale divizionare până la capilarele pulmonare, și un sistem venos pulmonar, care constituie circulația de retur spre inima stângă.

Vasele circulației pulmonare au o serie de particularități morfologice justificate de funcția lor. Vasele arteriale pulmonare se împart în: artere elastice (diametru mai mare de 1 mm), artere musculare (diametru între 100  $\mu$ m și 1 mm) și arteriole (diametru cuprins între 10—100  $\mu$ m), ce se continuă cu vasele precapilare, al căror diametru este cuprins între 20—40  $\mu$ m.

Arterele elastice se întind pe o distanță de aproximativ 20 cm, ceea ce reprezintă 90% din distanța care separă valvulele pulmonare de patul capilar. Regimul presional din sectorul circulației pulmonare este de aproape 6 ori mai scăzut comparativ cu cel din circulația sistemică. La calibrul egal, vasele circulației pulmonare au pereții de două ori mai subțiri și mai distensibili (fig. 237).

Spre deosebire de structura peretelui aortei, care are media formată din lamele de fibre elastice dispuse circular, concentric, realizând o structură ordonată, în peretelul arterelor pulmonare fibrele sunt scurte, discontinue, dând un aspect de masă amorfă. Fibrele musculare care se găsesc la acest nivel se inseră în spirală pe fibrele elastice. Numărul lor este foarte redus. Astfel, în artera pulmonară și ramurile ei principale numărul lor este de 20—30, în timp ce arterele cu calibrul de 1 mm sunt în jur de 3—4. Rolul lor nu este atât în vasomotricitate, cât în mulara pe conținutul sanguin.

Alături de fibrele elastice și musculare se găsesc collagen și substanță fundamentală bogată în heteropolizaharide acide de tipul condroitinei. Volumul de sânge care se găsește în circulația pulmonară variază în funcție de sectorul vascular. Astfel, arterele elastice cuprind aproximativ 120 ml de sânge (80% din volumul total al circulației pulmonare).

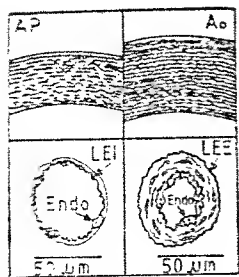


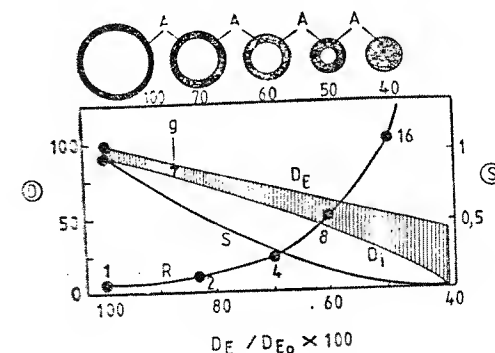
Fig. 237. Secțiune transversală prin artera pulmonară (AP) și aortă (Ao). Endo, endoteliu. LEI, limitanță elastică internă. LEE, limitanță elastică externă.

Distensibilitatea arterelor pulmonare și a celor două ramuri principale este foarte mare și permite ca, în timpul sistolei, peste volumul de 50 ml pe care-l conțin în diastolă să se adauge jumătate din debitul sistolic fără ca presiunea să depășească 12—15 mmHg. Suprafața de secțiune totală variază între 3—25 cm<sup>2</sup>.

Arterele musculare au un perete subțire, care reprezintă, în stare de relaxare, aproximativ 3—6% din valoarea diametrului extern.

În timpul contracției, diametrul extern se reduce cu aproape 20%, iar suprafața lumenului,

Fig. 238. Secțiune la nivelul vaselor arteriale pulmonare de tip muscular. Variații ale diametrului intern ( $D_i$ ), diametrului extern ( $D_e$ ), ale grosimii peretelui ( $g$ ), ale secțiunii lumenului ( $S$ ) și ale rezistenței ( $R$ ) în timpul contracției (suprafața  $A$  rămâne constantă) (după Meyer, 1980).



micșorându-se cu 65%, conduce la o creștere de aproape 8 ori a rezistenței la scurgere (fig. 238).

Reducerea, în cazuri extreme, a diametrului extern cu 50% este urmată de închiderea lumenului vascular.

Arteriolele pulmonare se întind pe o distanță de numai 2 mm, deci 1% din distanța care separă valvulele pulmonare de patul capilar. Suprafața lor totală de secțiune este de 25—40 cm<sup>2</sup>, și volumul de sânge pe care îl conțin este foarte redus, de numai 3 ml.

Vasele precapilare (aproximativ 300 milioane) cu care acestea se continuă, fără a fi limitate de sfinctere precapilare bine reprezentate, ca în circulația sistemică, cuprind 5 ml sânge.

Viteza de circulație este mică, scăzând de la 2 la 0,2 cm/s și ajungând la valori de aproape 20 de ori mai reduse în sectorul capilar, favorizând astfel schimburile gazoase.

Sectorul arteriolelor pulmonare de tip muscular este un sistem de rezistență mare și capacitate scăzută, caracterizat printr-un volum scăzut de sânge, suprafață de secțiune mare, cu numeroase bifurcații. Această zonă este sediul rezistențelor la curgere și al controlului vasomotricității pulmonare.

Capilarele pulmonare formează o rețea densă și regimul lor funcțional nu este condiționat și controlat de prezența unor sfinctere ca acelea care se găsesc în circulația sistemică.

Volumul de sânge care se găsește în acest sector a fost estimat în medie la 150 ml (cu variații între 75—200 ml, în repaus și în timpul efortului muscular).

Organizarea patului capilar pulmonar poate fi exprimată fie sub forma unei rețele de ochiuri hexagonale, fie sub forma unei pelicule de sânge aproape continue, limitată prin două membrane fine de fiecare versant alveolar. Aceste membrane prezintă pilieri verticali, dispuși ordonat, care sunt constituiți prin zonele interstițiale intercapilare ale membranelor alveolo-capilare. Acest model de dispoziție, în peliculă, are avantajul de a arăta că distensibilitatea peretelui capilar este mai redusă

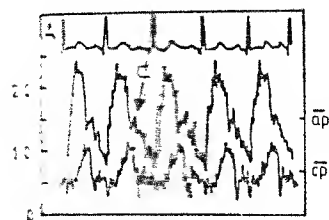


Fig. 239. Inregistrare grafică a presiunii din artera pulmonară ap, arteră pulmonară cp, capilare pulmonare.

în planul septurilor, unde expansiunea vasului este limitată de spațiul interstital dens care constituie pilierii, și este mare în planul perpendicular pe septuri, unde capilarele sunt limitate numai de membrana bazală, endoteliu și epiteliu. Ca urmare, suprafața capilară depinde, în planul care o desparte de alveolă, de gradul de inflație a plămânului, iar, în axul perpendicular pe membrana alveolo-capilară, de presiunea transmurală.

**Presiunile în circulația pulmonară.**

Vasele pulmonare funcționează la un nivel de joasă presiune, condiționată de presiunea mică pe care o dezvoltă ventriculul drept în timpul sistolei, de complianța mare a sistemului vascular pulmonar și de rezistența mică pe care o opune acesta la curgerea sângelui. La fiecare sistolă, presiunea în artera pulmonară și ramurile ei principale atinge rapid valoarea de 20–25 mmHg. Urmează apoi (fig. 239) o scădere până la nivelul incizurii diastole (d), care se datorește închiderii valvulelor sigmoide, și o descreștere de tip exponențial până la valoarea minimă telediastolică de 8–10 mmHg.

Presiunea medie ( $P_{ap}$ ) variază între 10–17 mmHg și crește progresiv odată cu vârsta.

Porțiunea sistolică a curbei, înaintea incizurii, este determinată de accelerația sângelui și distensia pereților. Este mai abruptă dacă volumul sistolic, viteza de evacuare a sângelui și rigiditatea pereților sunt mai mari, și devine mai lină în condițiile unei complianțe crescute și ale unei rezistențe periferice mici.

Porțiunea descendentă, diastolică, depinde de elasticitatea pereților arteriali și de rezistența periferică la curgerea sângelui.

Presiunea din venele pulmonare este de aproximativ 4–5 mmHg, apropiată ca valoare cu cea înregistrată în atricul stâng. Venele pulmonare sunt inextensibile și pot fi foarte ușor colabate; rolul lor fiziologic constă în reglarea presiunii sângelui care se deplasează din patul capilar pulmonar spre atricul stâng.

**Volumul sanguin pulmonar.** Se determină cu ajutorul diluției unor indicatori vasculari injectați alternativ în trunchiul arterei pulmonare și la nivelul urechiușei stângi, urmată de cuantificarea indicatorilor în una din arterele sistemice (fig. 240).

Volumul sanguin arterial pulmonar este de 120–150 ml la sfârșitul diastolei și 170–200 ml în sistolă.

Volumul spațiului capilar, obținut prin metode morfometrice, este de aproximativ 170 ml (90–240 ml). Variații fiziologice apar în starea de repaus (80 ml) față de condițiile de efort (160 ml) și, de asemenea, în clinostatism față de ortostatism.

Datorită gravitației, volumul sanguin din capilarele pulmonare este inegal repartizat, având tendința de a se acumula în regiunile declive.

**Vasomotricitatea circulației pulmonare.** La cele mai multe specii animale, circulația pulmonară la adult are posibilități vasoconstrictoare reduse, în comparație cu circulația sistemică, fetală și neonatală.

Vasomotricitatea sectorului vascular pulmonar deține un rol important în reglarea schimburilor gazoase, prin adaptarea perfuziei la ventilație și, deci, pentru menținerea constantă a concentrației sanguine a gazelor respiratorii. Stimulii principali sunt  $O_2$  și  $H^+$ . Celulele musculare netede din pereții vasculari au proprietăți morfologice generale ale musculaturii netede: dimensiuni reduse, reticul endoplasmatic puțin dezvoltat, capacitate mare de a sintetiza elastină, fibre elastice și collagen. Miozina are o activitate ATPazică scăzută, contractia fiind lentă, prelungită.

Inervația adrenergică și colinergică se întâlnește la toate speciile animale. Receptorii alfa sunt mai bine reprezentați ca cei beta. Se pare că fibrele adrenergice au un rol mai important în plămânul fetal (fiind implicate în răspunsul circulației pulmonare la hipoxie) decât în plămânul adultului.

Numeroase substanțe (droguri, mediatori etc.) au acțiune asupra circulației pulmonare. Pentru foarte multe din acestea, efectele și modul de acțiune nu sunt clar precizate.

Diferențele care apar de la o specie la alta, existența numeroaselor interacțiuni între substanțe, faptul că sunt repede distruse, iar produșii lor de metabolism nu sunt perfect cunoscuți constituie factori limitanți.

O serie de date au fost însă bine stabilite. Astfel, catecolaminele alfa-adrenergice și angiotensina au acțiuni vasoconstrictoare marcate pe plămânul izolat, dar, în vivo, cele mai multe efecte exercitate asupra circulației pulmonare sunt secundare efectelor lor pe circulația sistemică. Existența unui tonus adrenergic permanent este sugerată de faptul că inhibitorii alfa produc o scădere de mică importanță a rezistenței arteriale pulmonare.

Serotonina și prostaglandinele  $F_1$  și  $F_{2\alpha}$  au acțiuni vasoconstrictoare mai accentuate comparativ cu circulația sistemică.

Catecolaminele beta și ganglioplegicele manifestă efecte vasodilatatoare asupra vaselor pulmonare contractate în prealabil, ca urmare a

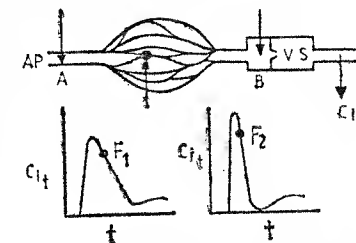


Fig. 240. Măsurarea volumului sanguin pulmonar prin diluția indicatorilor. Curbele de concentrație ale indicatorilor ( $C_i$ ) în funcție de timp ( $t$ ) permit calculul timpului de tranziție mediu ( $F_1$  și  $F_2$ ); prin diferență se obține calculul volumului cuprins între punctele A și B, ap, arteră pulmonară. VS, ventricul stâng.



hipoxiei, dar nu au nici un efect pe vasele pulmonare normale. De asemenea, nu s-a descris un efect al inhibitorilor beta.

Acetilcolina este un agent vasodilatator dacă acționează pe vasele pulmonare contractate, dar rămâne fără efect dacă acționează asupra celor normale.

Efectele histaminei sunt contradictorii, depinzând de specie, de doză și de predominanța receptorilor  $H_1$  sau  $H_2$ .

Bradikina exercită efecte vasoconstrictoare sau vasodilatatoare, de asemenea în raport de doză și de specie, dar răspunsurile vasodilatatoare sunt cele mai puternice.

Acțiunile serotoninei, bradikinei și histaminei sunt mai reduse la nivelul venelor comparativ cu cel al arterelor.

Stimulul cel mai important al vasomotricității pulmonare este hipoxia alveolară. Efectele sale sunt potențate de acidoza metabolică sau respiratorie, care, prin ele însele, au efecte vasoconstrictoare la nivelul circulației pulmonare.

$CO_2$  nu are nici un efect specific prin acțiune directă, ci prin intermediul  $H^+$  (vezi Reglarea umorală a respirației).

Efectele hipoxiei asupra circulației pulmonare. Hipoxia produce vasoconstricție în teritoriul arterial pulmonar, implicându-se astfel în adaptările locale ale perfuziei la ventilație; prin acest efect se explică rezistențele crescute din circulația pulmonară fetală, în cursul afecțiunilor respiratorii cronice și la indivizii care locuiesc la altitudine.

Răspunsul presor, prezent la toate speciile, apare la om atunci când  $P_{aO_2}$  (presiune parțială a oxigenului la nivelul alveolei) scade sub 70 mmHg și este maxim la valoarea de 35 mmHg a acesteia.

Mecanismul de producere a vasoconstricției hipoxice nu este însă complet elucidat. Se admite existența unei celule chemoreceptoare care recunoaște semnalul hipoxic, urmată de transformarea semnalului în răspuns contractil.

Date experimentale arată că hipoxia alveolară, în mai mare măsură ca hipoxia sanguină, este stimulul principal.

Constricția hipoxică a vaselor pulmonare din timpul vieții fetale scade brusc în momentul primei respirații, ca urmare a ajungerii oxigenului la nivel alveolar, determinând reducerea rezistenței vasculare și creșterea fluxului sanguin pulmonar. Dacă fenomenul se datorează acțiunii directe a hipoxiei asupra musculaturii netede a vaselor pulmonare sau eliberării unor substanțe vasoactive de la nivelul țesuturilor perivascularare nu s-a precizat încă.

Influența acidozei asupra circulației pulmonare. Acidoza determină o vasoconstricție arterială pulmonară, urmată de creșteri cu 3—4 mmHg ale presiunilor în arterele pulmonare ( $P_{ap}$ ) și o creștere cu aproape 50% a rezistenței în vasele pulmonare. Aceste fenomene apar la valori ale pH-ului cuprinse între 7—7,20.

Răspunsurile sunt identice în acidoza metabolică sau respiratorie și mai accentuate dacă se produc la subiectul aflat deja în stare de hipoxie.

### 8.2.3.3. Circulația limfatică pulmonară

Plămânul și pleura sunt străbătute de rețele de vase limfatice, situate periarterial, perivenos, peri- și intratronșic, septal și subpleural, între care există numeroase conexiuni.

Limfaticile periferice se găsesc foarte aproape (1—2 mm) de septurile alveolare, dar nu pătrund în membrana alveolo-capilară.

Diametrul capilarelor limfatice, aproape totdeauna superior celui al capilarelor sanguine, variază între 100 și 200  $\mu m$ . Peretele lor este constituit din celule endoteliale, care prezintă joncțiuni deschise, sprijinite pe o membrană bazală subțire și discontinuă și care conțin numeroase vezicule de pinocitoză, atestând fenomenele de transport care au loc la acest nivel. Deși au posibilitatea de contracții pulsatile cu o frecvență de 1—20 contracții/minut și pot genera presiuni de până la 20 mmHg, factorul principal care asigură progresia limfei este reprezentat de mișcările respiratorii.

Vasele limfatice pulmonare sunt prevăzute cu valvule, care permit o circulație unidirecțională a limfei. Posedând o mare permeabilitate, prin limfatice se drenează atât proteinele filtrate care traversează capilarele sanguine, cât și particule care provin din alveole; particulele care nu au fost eliminate prin stratul muco-ciliar traversează epiteliul, nu atât pe la nivelul joncțiunilor, cât prin veziculele de endocitoză de la nivelul pneumocitelor I și II, de unde sunt captate rapid de către rețeaua limfatică.

Compoziția în proteine a limfei pulmonare reprezintă aproximativ 75% din cea a plasmei, iar debitul este de 0,5 l/zi (1—8 ml/oră).

În cazul unei supraîncărcări acute a patului vascular, odată cu creșterea presiunii în capilarele pulmonare, debitul limfatic poate crește foarte mult, atingând aproape de trei ori valoarea normală. Dacă fenomenul de supraîncărcare are un caracter cronic, se produce în decurs de aproximativ trei săptămâni o proliferare limfatică, cu o creștere a debitului limfatic de până la 10—100 ml/oră și, astfel, prin stimularea drenajului de lichid se limitează formarea edemului.

### 8.2.4. INERVAȚIA PLĂMÂNULUI

Plămânul posedă o inervație vegetativă, implicată în bronhomotricitate, în activitatea secretorie a elementelor epiteliale bronho-pulmonare și în vasomotricitatea circulației pulmonare.

Prezența inervației simpatico-parasimpatice de la nivelul epiteliului și musculaturii bronșice va fi prezentată ulterior, la reglarea nervoasă a bronhomotricității.

Vasele pulmonare prezintă atât baroreceptori (receptori de întindere), cât și fibre nervoase vegetative aferente și eferente. Receptorii sunt situați atât la baza celor două artere pulmonare, cât și la locul lor de bifurcație. Funcția receptorilor este de a detecta variațiile volumice locale și de a determina reacții reflexe similare celor declanșate de la nivelul

zonelor reflexogene ale arterelor sistemice. Stimularea baroreceptoare sau chemoreceptoare a acestora din urmă și, mai ales, a sinusului carotidian este urmată de reacții vasomotorii pulmonare.

Vasele pulmonare, fiind vase de capacitanță, reacționează prin variații mari de volum la modificări mici vasomotorii. Căile eferente simpatico-parasimpatice ce prezintă o densitate mai redusă la nivelul vaselor mici, pentru ca să dispară în cazul celor cu diametrul sub 3 mm.

În afara fibrelor simpatiche vasoconstrictoare, vasele pulmonare conțin și filete nervoase simpatiche vasodilatatoare ce întregesc efectele căii parasimpatice colinergice.

Căile aferente sunt reprezentate de terminațiile senzitive vagale de la nivelul parenchimului și vaselor pulmonare.

Se descriu terminații nervoase senzitive și în pereții alveolari, conectate la receptori de tip „J”, precum și terminații eferente în legătură cu pneumocitele II, pentru controlul secreției de surfactant.

### 8.3. MECANICA VENTILAȚIEI PULMONARE

Actul complex al respirației începe cu fenomenele mecanice de distensie și retracție a cavității toracice, indispensabile ventilației pulmonare ca proces fiziologic de asigurare a schimbărilor gazoase între mediul extern și aerul alveolar.

Mișcările ventilației pulmonare realizează primenirea aerului din teritoriul de schimb alveolo-capilar prin procese fizice convective de deplasare și transport în dublu sens al aerului respirat. La baza lor stau diferențe de presiune transaeriene, transpulmonare și transtoracice din timpul ciclului respirator, realizate cu participarea mișcărilor cutiei toracice, elasticității pulmonare, distensibilității toraco-pulmonare și a vidului intrapleurăal.

Sensul dublu de circulație a aerului se realizează ciclic în două etape distincte ale procesului de ventilație:

— *inspirația*, care constă în pătrunderea în plămân a unui volum de aer atmosferic mai bogat în  $O_2$ , față de aerul alveolar, și

— *expirația*, în cursul căreia este eliminat la exterior un volum de aer aproape egal cu cel inspirat și care conține mai mult  $CO_2$  și mai puțin  $O_2$  (coeficientul respirator este 0,8).

Tranzitul de aer între cele două sectoare — alveolar și atmosferic — este urmarea modificărilor de presiune din interiorul sistemului toraco-pulmonar, modificări care se produc prin activitatea mușchilor inspiratori și expiratori, cu participarea toracelui, plămânilor și pleurei. În acest fel, integritatea anatomică și funcțională a fiecărei verigi implicate și a sistemului în întregime apare obligatorie.

Spre deosebire de inspirație, care se produce în mod activ cu participarea obligatorie a mușchilor inspiratori, expirația se realizează pasiv în prima sa parte și doar componenta finală a expirului este activă, necesitând intervenția mușchilor expiratori

#### 8.3.1. MIȘCARILE CUTIEI TORACICE

Mișcările cutiei toracice asigură pătrunderea și ieșirea aerului din plămân atât în condiții obișnuite de repaus sau efort fizic minim, cât și în condiții de inspir sau expir forțat, ca urmare a expansiunii și retracției toraco-pulmonare realizate de contracția și relaxarea mușchilor respiratori.

Forța motrice a inspirului o constituie contracția următorilor mușchi inspiratori: intercostali externi, diafragm, supracostali, pectorali, scaleni, sternocleidomastoidian, mare dințat. Forța maximă dezvoltată de către aceștia este de până la 10 kg/cm, cu scurtarea până la 50% a fibrei musculare.

Gradarea forței de contracție se poate obține prin variația numărului de unități motorii, într-o mai mică măsură, și prin variații ale frecvenței de contracție.

Măsurarea activității electrice din mușchii inspiratori a arătat că aceasta este dependentă atât de numărul de fibre musculare activate, cât și de frecvența de excitație, constatându-se că, pentru o anumită forță pe care o dezvoltă mușchiul, activitatea electrică crește liniar cu viteza de scurtare.

În ventilația de repaus intervine contracția mușchilor intercostali externi și diafragm, determinând creșterea de volum a cutiei toracice prin mărirea diametrelor acesteia.

Diametrul antero-posterior se mărește datorită orizontalizării coastelor (de la a II-a, până la a VI-a) și mișcărilor de la nivelul articulației primei coaste cu sternul.

Prima pereche de coaste se articulează anterior cu sternul (prin articulația manubrio-sternală) și posterior cu coloana vertebrală, alcătuind operculul toracic. În inspir, manubriul sternal este împins în sus și înainte, luând o poziție de  $1^\circ$  până la  $16^\circ$  față de orizontală. Această mișcare mărește diametrul antero-posterior al jumătății superioare a toracelui și antrenează expansiunea porțiunii anterioare a vârfului pulmonar. Amplitudinea mișcării este redusă în timpul respirațiilor de repaus și prezintă variații individuale în legătură cu profunzimea respirației. Anchiloză care se poate instala la nivelul acestei articulații poate explica eventualele afecțiuni prin hipoventilația zonei.

Contracția mușchilor intercostali externi imprimă coastelor a II-a — a VI-a o mișcare de rotație și orizontalizare în jurul unui ax paralel cu gâtul lor (fig. 241).

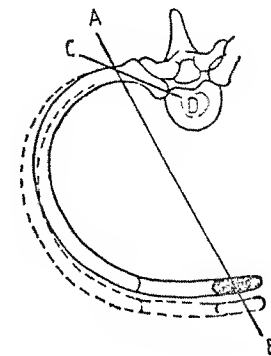


Fig. 241. Schema axelor de deplasare a coastelor (AB și CD) pentru perechile de coaste de la a II-a la a VI-a. (— — —), poziția coastei în inspirație (după Gray).

Faptul că fiecare coastă este mai lungă și cu o direcție mai oblică decât cea superioară explică de ce sternul, executând o mișcare din articulația manubrio-sternală, este împins înainte, măbind diametrul antero-posterior al cutiei toracice.

Contractia mușchilor intercostali externi antrenează în mod obligatoriu ridicarea coastelor, deoarece contractia concomitentă a mușchilor scaleni face din prima coastă un punct superior fix. Dispoziția oblică în jos și înainte a fibrelor intercostalilor externi ușurează, de asemenea, mișcarea de ridicare a coastelor.

*Diametrul transversal* al cutiei toracice se mărește datorită unei mișcări de rotație care are loc atât la nivelul coastelor a II-a — a VI-a, cât și al coastelor de la a VII-a la a X-a.

Porțiunea medie a coastelor a II-a — a VI-a, fiind mai ridicată față de capete, favorizează creșterea diametrului transversal prin rotirea în jurul unui ax oblic antero-posterior.

Mișcarea de rotație pe care o efectuează coastele de la a VII-a la a X-a se face în jurul unui ax care anterior străbate linia mediană, iar posterior gâturile coastelor, lărgind astfel unghiul realizat de coaste cu coloana vertebrală și măbind diametrul transvers al porțiunii inferioare a toracelui.

Creșterea *diametrului vertical, cranio-caudal*, este consecința alungerii exclusiv în jos a cavității toracice, care rezultă din coborârea planșeului format de mușchii diafragm. Acest mușchi este considerat principalul mușchi inspirator, deoarece, prin acțiunea sa, asigură vehicularea unei cote importante din volumele respiratorii (60% din cantitatea de aer ventilat într-o respirație profundă).

Diafragma este alcătuită dintr-o porțiune centrală tendinoasă și din țesut muscular dispus circumferențial. Are formă de hemisferă (cu diametrul egal cu 20 cm), cu bolta orientată spre cavitatea toracică, cu o suprafață de aproximativ 270 cm<sup>2</sup>.

Funcțional i se disting două porțiuni: costo-sternală și lombară (crurală). În timpul inspirului, porțiunea costo-sternală are o mișcare în jos și înainte, coborând viscerele abdominale și determinând creșterea capacității părții inferioare a toracelui. Rezistența opusă de mușchii abdominali la întinderea peretelui limitează mișcarea viscerelor abdominale în jos, iar contractia în continuare a diafragmului va avea ca urmare ridicarea coastelor inferioare și împingerea înainte a sternului. Porțiunea lombară acționează numai pentru mărirea diametrului vertical al toracelui.

În cursul unei respirații normale, nivelul diafragmului variază cu 1,2—1,5 cm, dar cursa sa poate să depășească 10 cm în respirațiile ample.

Considerând că toate zonele diafragmului coboară în mod egal în timpul unui inspir, s-a evaluat că la o deplasare de 1 cm a diafragmului, capacitatea toracică crește cu aproape 270 cm<sup>3</sup>, antrenând spre plămân un volum egal de aer.

Forma hemisferică a diafragmului a permis calcularea prin legea Laplace a tensiunii dezvoltate de mușchi: 0,5 kg/cm. Știind care este forța maximă exercitată de mușchii striați (10 kg/cm), rezultă că o coborâre de 0,5 mm a mușchiului este suficientă pentru a echilibra presiunea transdiafragmatică.

Poziția diafragmului sub forma unui plan care separă cavități cu regimuri presionale ușor influențabile, structura sa funcțională și relațiile de vecinătate sunt factori care pot ușor modifica poziția medie a mușchiului și amplitudinea excursiilor, cu consecințe importante asupra eficienței ventilației.

Dispoziția în boltă a diafragmului este favorizată de clinostatism, de presiunea viscerelor abdominale creată prin contractia mușchilor abdominali și de tracțiunea exercitată de presiunea intratoracică, care este mai mică decât cea atmosferică. Atunci când este paralizat, se deplasează mult în sus, deoarece urmează pasiv depresiunea presională intratoracică (mișcare paradoxală).

Poziția ortostatică, în special dacă musculatura abdominală este relaxată, tracționează în jos diafragma, dar împiedică sau îngreuiază ascensiunea. Această situație devine patologic accentuată la persoanele cu musculatura abdominală slabă și/sau cu ptoză viscerală.

Ventilația forțată presupune o serie de modificări. Pe de o parte, în inspirul profund coloana vertebrală nu mai constituie punct fix. Aceasta va efectua o mișcare de extensie accentuând orizontalizarea coastelor și, prin creșterea suplimentară a volumului toracic, va permite antrenarea unei cantități suplimentare de aer. Pe de altă parte, sunt cointeresați și alți mușchi, în afară de intercostalii externi și diafragma. Mușchii inspiratori accesorii sunt considerați: mușchii pectorali, marele dințat, sternocleidomastoidianul, trapezul, scalenul, micul dințat posterior, micul dințat superior.

Încetarea stimulării mușchilor respiratori este urmată de revenirea, la dimensiunile anterioare inspirației, a tuturor elementelor elastice ale sistemului toraco-pulmonar. Ca urmare, presiunea din interiorul sistemului capătă o valoare superioară celei atmosferice, conducând aerul din interior spre exterior. Expirația de repaus apare astfel ca o mișcare pasivă.

Expulzarea forțată a aerului din plămâni presupune, pe de o parte, participarea suplimentară a unor structuri (contractia mușchilor: abdominali, pătratul lombar, intercostali interni, micul dințat posterior, micul dințat inferior, triunghiularul sternului) iar, pe de altă parte, modificarea comportamentului unor structuri implicate anterior (coloana vertebrală execută o mișcare de flexie, proporțională cu profunzimea expirației). Ultimele două perechi de coaste servesc ca punct de inserție pentru mușchii abdominali și, astfel, se va micșora diametrul antero-posterior.

Ascensiunea suplimentară a diafragmului se datorește, pe de o parte, „aspirației” create prin presiunea subatmosferică din torace, iar, pe de

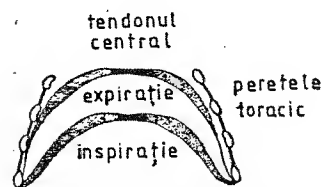


Fig. 242. Poziția diafragmului în cursul mișcărilor respiratorii.

altă parte, faptului că viscerele abdominale sunt împinse în sus prin contracția mușchilor abdominali (fig. 242).

### 8.3.2. MIȘCARILE PLĂMÂNILOR

Modificarea dimensiunilor cutiei toracice este urmată de modificări în același sens ale țesutului pulmonar. Acest fenomen, esențial pentru desfășurarea normală a ventilației, se datorește prezenței între foițele

seroasei pleurale a unei cantități minime și permanent reimprespătate de lichid pleural.

Împărțirea plămânului în lobi face ca tracțiunea exercitată asupra parenchimului să fie relativ uniformă. Diferențele care apar între diferite zone se datoresc fie plămânului, fie cuștii toracice.

Porțiunea superioară a toracelui își crește mai mult capacitatea comparativ cu partea inferioară. Faptul că poziția coloanei vertebrale rămâne relativ fixă are ca urmare expansiunea părții anterioare. Expansiunea inegală face posibilă distingerea următoarelor zone:

- o zonă neexpansibilă, situată în jurul hilului;
- o zonă de distensibilitate maximă, cu o grosime de aproximativ 3 cm, situată imediat subpleural;
- o zonă intermediară, în care distensibilitatea este mai mare în sectorul dinspre periferie față de cel orientat central.

Așa cum s-a arătat, cutia toracică nu se destinde uniform, iar efectele creșterii sale de volum se exercită în principal asupra țesutului pulmonar care vine în contact cu părțile mobile. Se poate spune că aceste zone sunt direct expansionate.

Porțiunile din plămân care vin în contact cu porțiuni mai puțin mobile sau statice ale toracelui vor suferi o expansiune indirectă, în sensul că vor fi destinse numai prin deplasarea altor zone pulmonare. Aceste zone sunt: fața posterioară a vârfului pulmonar, fețele posterioare ale plămânilor și suprafețelor pulmonare mediastinale.

Expansiunea țesutului pulmonar este ajutată de alungirea arborelui bronșic și de faptul că în timpul inspirului hilul face o mișcare cu direcție anterioară, inferioară și externă. Pe de altă parte, rețeaua elastică din vase și sistemele de canale ale arborelui bronșic constituie un sistem elastic continuu, care face ca fiecare element să fie legat de structurile vecine. În așa fel încât tensiunile dezvoltate într-un anumit punct să fie transmise tuturor părților componente ale sistemului.

Elasticitatea țesutului pulmonar depinde atât de forța vâsco-elastică pulmonară, cât și de prezența surfactantului pulmonar ca factor de reducere a tensiunii superficiale a peliculei lichidiene alveolare și de evitare a tendinței de colabare a plămânului. La acestea se adaugă extensibilitatea sau complianța toraco-pulmonară, ca variație de volum determinată de variațiile presiunii intraalveolare. În condiții normale, creșterea cu

1 cm<sup>3</sup> a presiunii alveolare determină o creștere a volumului pulmonar cu 0,22 litri. Aceeași creștere a presiunii alveolare realizează o variație de volum toracic doar de 0,13 litri, datorită rezistenței mai mari a cuștii toracice.

Rolul determinant în realizarea variațiilor de volum pulmonare produse de expansiunea și retracția cuștii toracice revine însă variațiilor de presiune negativă, subatmosferică, de la nivelul spațiului virtual pleural.

### 8.3.3. PLEURA

Seroasa pleurală este formată din două foițe: una care căptușește intim peretele toracic (pleura parietală) și alta aderență de plămân (pleura viscerală). Între cele două membrane există un strat fin de lichid, redus cantitativ, cu grosime de până la 20 μm, prin intermediul căruia acestea aderă, dar efectuează și o mișcare de alunecare una pe alta.

Dinamica acestui fluid, care este în mod normal un transudat, face ca la persoanele sănătoase cavitatea pleurală să fie virtuală; numai dezechilibrele privind formarea sau reabsorbția lichidului și a gazului pleural pot să evidențieze o cavitate reală.

Cele două membrane pleurale împreună cu lichidul pleural formează un tot funcțional care domină mecanica respiratorie prin cuplarea pe care o realizează între sistemul pulmonar și peretele toracic. Suprafața pleurală totală este de 1 m<sup>2</sup>.

Deși lichidul pleural se găsește în cantitate redusă (3—15 ml), s-a constatat că în 24 de ore se formează aproximativ 600—700 ml de lichid, care este aproape în întregime resorbit prin sistemul venos din straturile pleurei (80—90%) și prin limfatice (10—20%).

Mișcarea lichidului este determinată de gradientele de presiune hidrostatică și coloidosmotică (echilibrul Starling) care se stabilesc între cele trei teritorii: capilarele pleurei viscerale, spațiul pleural și capilarele pleurei parietale (fig. 243).

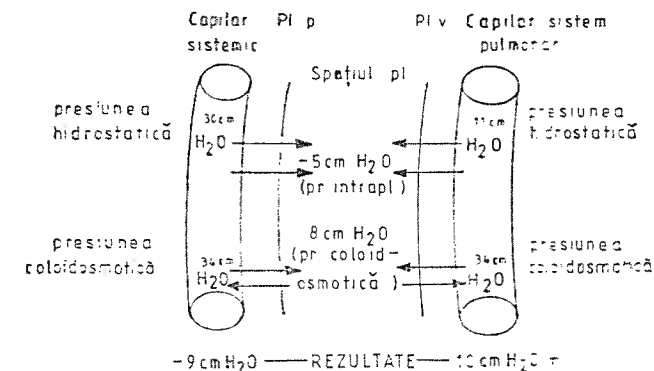


Fig. 243. Formarea și reabsorbția lichidului pleural.

Între sectorul vascular al pleurei parietale (tributar circulației sistemice) și spațiul pleural se creează o diferență de presiune ( $9 \text{ cm H}_2\text{O}$ ), care imprimă lichidului direcția spre spațiul pleural, deci favorizează formarea sa. Cantitatea de lichid astfel formată, în unitatea de timp, este dependentă de permeabilitatea capilarelor și de suprafața pleurei parietale. Coeficientul de filtrare este cu 5—10% mai mare față de cel al capilarelor din alte sectoare (mușchi). Modificarea permeabilității și a presiunilor poate influența cantitatea de lichid din spațiul pleural. Odată format, lichidul pleural se absoarbe aproape în întregime datorită gradientelor presionale care se stabilesc între spațiul pleural și capilarele pleurei viscerele.

Foia viscerală a seroasei pleurale este vascularizată de ramuri aparținând circulației pulmonare. Regimul presional al acestui sector capilar orientează lichidul din spațiul pleural înspre aceste capilare, favorizând deci absorbția.

Deși echilibrul între filtrare și reabsorbție este deplasat net în favoarea reabsorbției (vascularizația pleurei viscerele este mai bogată), nu se produce totuși o „secare” a cavității pleurale. O interpretare a acestui fenomen poate fi făcută prin apariția punctelor de contact între cele două foițe. La nivelul acestor puncte are loc o întindere a foiței viscerele care accentuează presiunea negativă din spațiul pleural, opunându-se absorbției complete a lichidului.

Drenajul fracțiunii lichidiene din spațiul pleural se face și pe cale limfatică, exclusiv la nivelul pleurei parietale.

În cavitatea pleurală nu se găsește aer, iar dacă acesta apare (accidental sau introdus terapeutic) este imediat absorbit în sângele venos. Presiunea parțială a gazelor din sângele venos ( $\text{PO}_2=40 \text{ mmHg}$ ;  $\text{PCO}_2=46 \text{ mmHg}$ ;  $\text{PN}=573 \text{ mmHg}$ ;  $\text{PH}_2\text{O}=47 \text{ mmHg}$ ) este de  $706 \text{ mmHg}$ , deci mai redusă față de presiunea aerului introdus sau pătruns la presiunea atmosferică. Se creează astfel un gradient presional de  $54 \text{ mmHg}$  (corespunzător la  $71 \text{ cm H}_2\text{O}$ ).

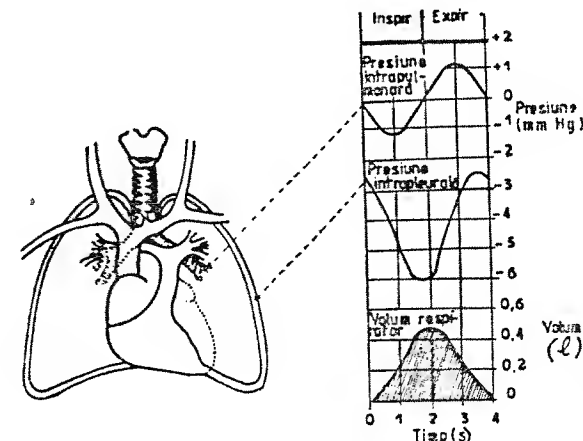
Dinamica lichidului și gazelor în spațiul pleural asigură funcția pleurei de a menține plămânul atașat la cutia toracică, asigurând astfel desfășurarea la parametrii optimi ai ventilației pulmonare.

Se descriu două presiuni pleurale: presiunea pleurală fluidă și presiunea pleurală de suprafață. Presiunea pleurală fluidă se datorește lichidului din cavități și valoarea sa provine din însumarea presiunilor de re tracție elastică a plămânului și a pleurei, având valori mai negative decât presiunea de re tracție a plămânului. Presiunea pleurală de suprafață este singura implicată în mecanica ventilatorie.

**Determinarea presiunii pleurale.** Presiunea pleurală lichidă se determină prin introducerea în cavitatea pleurală a unui ac adaptat la un manometru, iar presiunea pleurală de suprafață se măsoară la animalele de experiență printr-o separare bruscă a celor două foițe.

Datorită re tracției elastice a plămânului, în cavitatea pleurală se înregistrează o presiune de aproximativ  $-5 \text{ cm H}_2\text{O}$  la sfârșitul inspirului. Valoarea presiunii intrapleurale nu este uniformă în diferite momente ale

Fig. 244. Gradientele de presiune intrapulmonară și intrapleurale din inspir și expir.



procesului de ventilație și în diferite puncte de pe suprafața plămânului. Modificările de poziție influențează, de asemenea, valoarea presiunii pleurale, sugerând dependența sa de forța de gravitație. Cunoașterea variațiilor presiunii intrapleurale este importantă în măsura în care exercită o influență directă asupra volumului alveolar și implicit asupra distribuției ventilației.

Astfel, în timpul unei respirații liniștite, distribuția ventilației este influențată de trei factori: a) rezistența căilor aeriene, mai puțin importantă în respirația de repaus; b) proprietățile elastice ale plămânului; c) gradientele de presiune pleurală și pulmonară (fig. 244).

Când sistemul toraco-pulmonar se află în poziție expiratorie maximă (conține volumul rezidual), presiunea pleurală este la vârf de  $-2 \text{ cm H}_2\text{O}$  și la bază de  $-5 \text{ cm H}_2\text{O}$ . În regiunile declive, presiunile transmurale bronșice sunt negative, căile aeriene de calibr mic sunt închise și aerul este blocat, reținut în spatele bronhiolilor terminale, care sunt colabate. Volumele pulmonare în aceste regiuni bazale sunt la valorile lor minime. În schimb, regiunile apicale se găsesc la nivelul volumului rezidual, deci aproximativ 40% din capacitatea lor totală.

În cursul inspirației normale, presiunea transpulmonară crește cu 6 sau 7  $\text{cm H}_2\text{O}$ , căile aeriene bazale rămân închise, deci unitățile pulmonare bazale nu-și schimbă volumul. Dimpotrivă, regiunile apicale primesc aproape în întregime volumul ventilat.

La sfârșitul unui expir de repaus, când în plămân se găsesc volumul de aer rezidual și volumul expirator de rezervă, presiunea pleurală este de  $-8 \text{ cm H}_2\text{O}$  la nivel apical și  $-1 \text{ cm H}_2\text{O}$  la nivel bazal. În aceste condiții, pe ansamblul plămânului, căile aeriene sunt deschise, dar, totuși, volumele pulmonare apicale sunt mai mari comparativ cu cele bazale.

În timpul inspirației însă, o variație de 6 sau 7  $\text{cm H}_2\text{O}$  antrenează o creștere a volumelor pulmonare și a ventilației mai mare în regiunile

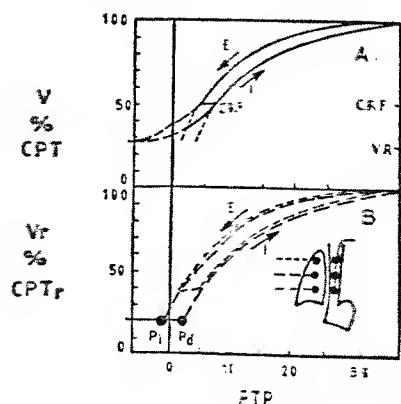


Fig. 245. A: Relația presiune/volum globală în plămâni uman. B: Relația presiune/volum regională. CRF, capacitate reziduală funcțională. PTP, presiune transpulmonară CPT, capacitate pulmonară totală. r, regional. V, volum. VR, volum rezidual. E, expir. I, inspir. Pi, presiune de închidere. Pd, presiune de deschidere.

tensii, plămânii suportă un mecanism suplimentar de întindere: unul imediat, prin redresarea poziției fătului, și altul tardiv, prin dezvoltarea mai rapidă a cutiei toracice comparativ cu a plămânului. Prin intermediul pleurei, parenchimul exercită deci o forță de tracțiune asupra suprafeței interne a cutiei toracice, menținând-o la anumiți parametri dimensionali. Anularea acestei tracțiuni produce dilatarea cutiei toracice.

Momentul de echilibru pentru sistemul toraco-pulmonar, în condiții de raporturi normale plămân-torace, apare atunci când forța elastică a plămânului este egală, în valoare absolută, cu elasticitatea cutiei toracice (poziția expiratorie de repaus). În afară de aerul rezidual, în plămâni se găsește și volumul expirator de rezervă, formând capacitatea reziduală funcțională (CRF).

### 8.3.4. ECUAȚIA MIȘCĂRII SISTEMULUI TORACO-PULMONAR

Pentru realizarea măririi de volum a cutiei toracice, contracția mușchilor respiratori dezvoltă o forță ( $P_{mus}$ ), care trebuie să anuleze și să depășească o serie de forțe care iau naștere în cadrul sistemului toraco-pulmonar și care se opun acestei creșteri de volum. Acești factori opoziți sunt:

a) presiunea elastică ( $P_{el}$ ), echivalentă cu energia care se acumulează în sistem și care este redată integral după încetarea acțiunii forței care a generat-o. Distribuția tridimensională a elementelor elastice în cadrul

bazale (care sunt pe panta ascendentă a curbei volum-presiune) (fig. 245) decât în regiunile apicale (care se plasează pe porțiunea orizontală a acestei curbe).

La sfârșitul unui inspir maxim, presiunile pleurale se situează în jurul valorilor de  $-33 \text{ cmH}_2\text{O}$  la baza plămânului și de  $-40 \text{ cmH}_2\text{O}$  la vârf.

Deși există un gradient vertical de presiune pleurală, în acest moment toate regiunile plămânului sunt relativ uniform destinse. Nivelurile crescute ale presiunii transpulmonare a alveolelor sunt situate pe porțiunea terminală, plată, a curbei presiune-volum.

La naștere, aerul atmosferic care pătrunde în căile aeriene exercită pe suprafața internă a plămânului o presiune de aproximativ  $1 \text{ kg/cm}^2$ , care are ca urmare expansiunea țesutului alveolar, până în acel moment colabă. În afara acestei dis-

sistemului toraco-pulmonar explică mărirea de volum ( $V$ ) a sistemului sub acțiunea forței deformante ( $P_{mus}$ ) într-o relație de proporționalitate directă:

$$P_{el} = F(v)$$

b) presiunea vâscoasă ( $P_{va}$ ) este forța opozantă creată prin frecare atât în conductele aeriene (componenta gazoasă a  $P_{vas}$ ), cât și în structurile neelastice ale plămânului (componenta tisulară a  $P_{vas}$ ). Valoarea ambelor componente este direct dependentă de viteza de mișcare a sistemului și, deci, implicit de viteza de circulație a aerului în sistem ( $V'$ ):

$$P_{vas} = F(v')$$

c) presiunea inertială ( $P_{in}$ ), care depinde de accelerația debitului ( $V''$ ):

$$P_{in} = F(v'')$$

Această componentă opozantă este neglijabilă când fluxul de aer este lent, deci nu realizează curgeri în regim turbulent.

Dimensiunile relativ reduse ale conductelor și numărul mare de bifurcații prezente la nivelul arborelui bronșic nu permit instaurarea în acest sistem a unui regim de curgere complet laminar sau turbulent. Fluxul de aer capătă caracteristicile unei deplasări în „condiții de intrare”, adică la nivelul fiecărei bifurcații, straturile modificându-și viteza și poziția unele față de altele (fig. 246).

Aprecierea caracterului curgerii aerului se face prin utilizarea numărului Reynolds ( $Re$ ).

$$Re = \frac{\rho v d}{\eta}$$

în care:  $\rho$  = densitatea;  $v$  = viteza liniară de curgere a moleculelor de aer;  $d$  = diametrul tubului;  $\eta$  = vâscozitatea. Astfel, valori mai mici de 2000 indică un regim de curgere laminar, iar peste 2000 apariția turbulențelor.

#### 8.3.4.1. Rezistența pulmonară

Intensitatea proceselor ventilatorii depinde și de rezistența pulmonară.

Rezistența pulmonară totală cuprinde rezistențele cutiei toracice și rezistențele pulmonare, acestea din urmă cuprinzând rezistența țesutului pulmonar și rezistența căilor aeriene. La rândul său, rezistența căilor aeriene cuprinde rezistența căilor aeriene superioare (gură, faringe și glotă) și rezistența căilor aeriene inferioare, cuprinzând, pe de o parte,

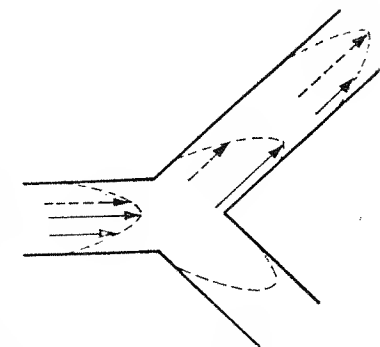


Fig. 246. Regim de curgere „în condiții de intrare” (după Teodorescu Exarcu, 1979).



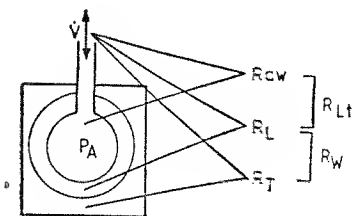


Fig. 247. Rezistența toraco-pulmonară totală ( $R_T$ ) și componentele sale.  $R_{CW}$ , rezistența căilor aeriene.  $R_L$ , rezistența pulmonară.  $R_{TW}$ , rezistența tisulară pulmonară.  $R_W$ , rezistența de la peretele toracic. (după Meyer, 1933).

jabile, iar cele ale căilor aeriene superioare aproape egale cu ale căilor aeriene inferioare.

Acestor rezistențe situate în serie, care se însumează, li se adaugă, în cursul respirației nazale, rezistența foselor nazale, care este de 2—3 ori mai mare decât restul rezistențelor însumate (vezi fig. 247).

Valorile rezistenței pulmonare totale sunt în jur de 5—6 cm  $H_2O/s$ .

Căile aeriene au o rezistență dependentă de vâscozitatea și densitatea gazului și invers proporțională cu diametrul căilor respiratorii. Rezultă că factorii care modifică diametrul căilor aeriene vor produce modificări semnificative ale rezistenței.

Rezistența căilor aeriene crește liniar cu vâscozitatea și densitatea gazului inspirat, atât în condițiile respirației efectuate la presiune atmosferică, cât și în condiții de hiperbarism, până la 3—4 atmosfere. Creșterea travaliului respirator în condiții de hiperbarism este unul din factorii limitanți ai efortului fizic în timpul imersiei; în aceste condiții este necesară înlocuirea azotului cu un gaz mai puțin dens, ca, de exemplu, heliu.

Rezistențele variază în raport cu volumul după o relație hiperbolică. Mai frecvent se utilizează relația conductanță-volum, în care variația este de tip liniar.

Măsurători făcute prin cateterism arată că nu există diferențe ale rezistenței la nivelul bronhiilor de calibru mare și al celor de calibru foarte mic. În schimb, la nivelul bronhiilor de calibru mediu, rezistența este de până la 10 ori mai mare atunci când volumul pulmonar crește de la 1/3 la 2/3 din capacitatea vitală. Această creștere se datorește tonusului bronhomotor vagal, deoarece, după vagotomie, conductanța este independentă de volum.

Tonusul bronhomotor. Relația dintre rezistența căilor aeriene și tonusul mușchilor bronșici este complexă, cunoașterea sa fiind îngreuiată

traheea și marile bronhii cu un diametru de peste 2 mm (rezistența centrală) și, pe de altă parte, micile căi aeriene, cu diametrul sub 2 mm (rezistența periferică).

Rezistența opusă de căile aeriene la fluxul de aer (rezistența la flux) are valori între 0,3—3 cm  $H_2O/s$ .

Rezistența tisulară se poate calcula prin scăderea din rezistența pulmonară totală a rezistenței opuse de căile aeriene la fluxul de aer. Are valori de aproximativ 20—30% din valoarea rezistenței pulmonare.

Rezistențele la nivelul cutiei toracice sunt în mod obișnuit egale sau puțin mai mari față de cele ale căilor aeriene. Rezistențele tisulare pulmonare și cele ale căilor aeriene periferice au valori negli-

de faptul că datele experimentale obținute la animale sau pe plămânul izolat sunt dificil de transpus la plămânul uman *in situ*. Un anumit mediator poate avea efecte contrarii în diferite zone ale căilor respiratorii sau chiar în același teritoriu, după cum respirația este calmă sau forțată. Acțiunea unor mediatorii depinde nu numai de doză, ci și de repartitia și densitatea receptorilor (a se vedea reglarea bronhomotricității).

### 6.3.5. TRAVALIUL VENTILATOR

Mușchii antrenati în ventilație efectuează împotriva rezistențelor opuse de sistemul toraco-pulmonar un lucru mecanic ( $W$ ) definit prin relația:

$$W = P \times V$$

Calcularea sa se face prin planimetria curbei volum-presiune, și poate fi apreciat pe baza consumului de  $O_2$  al mușchilor ventilatori. În situații normale, lucrul mecanic se efectuează numai în timpul inspirului.

Valorile normale variază între 1,5—4 g·cm/ml.

Valori crescute ale reculului elastic pulmonar sau/și ale rezistenței la flux antrenează creșteri ale valorilor lucrului mecanic.

Cunoașterea jocului de forțe care acționează în momentul fazelor respiratorii informează asupra calităților sistemului toraco-pulmonar și permite să se evalueze cheltuielile energetice necesare producerii acestui act fiziologic.

### 6.3.6. CURBA VOLUM—PRESIUNE PULMONARĂ

Sistemul toraco-pulmonar se comportă ca un sistem elastic cu unele particularități.

Un corp perfect elastic își modifică lungimea cu o anumită valoare, proporțională cu forța care le deformează, după o relație de liniaritate, până este atinsă limita elastică a corpului. Expresia acestei relații este coeficientul de elasticitate:

$$e = \frac{f}{l}$$

în care:  $e$  = coeficientul de elasticitate;  $f$  = forța deformantă;  $l$  = lungimea corpului.

Indepărtarea forței deformante este urmată de perfectă revenire a corpului elastic la dimensiunile inițiale. În condițiile sistemului toraco-pulmonar, forța deformantă este reprezentată de contracția mușchilor respiratori. Încăleirea fibrelor elastice cu cele de collagen conferă un comportament specific acestui sistem elastic. Astfel, limita elastică a sistemului nu este atinsă, deoarece fibrele de collagen au un modul de elasticitate mare, care împiedică distensibilitatea plămânului peste anumite limite, funcționând deci ca un mecanism limitant; între presiunea aplicată și alungire nu există o relație de liniaritate decât în domeniul de desfășurare a respirației liniștite.

Relația stabilită între variația de volum a sistemului toraco-pulmonar și variația de presiune care o inițiază a fost exprimată sub forma unui raport, denumit inițial *elastanță pulmonară*:

$$E = \frac{\Delta P}{\Delta V}$$

în care  $E$  = elastanța pulmonară;  $\Delta P$  = variația de presiune care induce o anumită variație de volum ( $\Delta V$ ).

Relația inversă a elastanței, denumită *complanță pulmonară*, permite evaluarea calităților elastice ale sistemului:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

în care:  $C$  = complianța pulmonară;  $\Delta V$  = variația de volum;  $\Delta P$  = variația de presiune.

Complanța pulmonară poate fi astfel definită ca o variație de volum necesară pentru a induce o variație de presiune transpulmonară de 1 cmH<sub>2</sub>O (valori normale = 0,200 l/cmH<sub>2</sub>O).

Inregistrările grafice efectuate au arătat că cele două curbe, în inspir și în expir, nu sunt superpozabile: presiunea din timpul inspirului este mult mai mare decât în expir, dar volumul sistemului este același. Forma generală a curbei inspiratorii și a celei expiratorii este sigmoidă și are caracter exponențial la valori inferioare capacității reziduale funcționale (CRF) (vezi fig. 244).

Semnificația punctelor de pe curbă este diferită, în funcție de poziția față de CRF. La valori mai mari decât CRF curba este de tip exponențial, reflectând proprietățile elastice ale plămânului. La valori mai mici decât CRF curba capătă un aspect sigmoid, care însă se pare că este un artefact de determinare (compresiunea balonului esofagian evidențiază presiunea transpulmonară). În practică, explorarea funcțională nu utilizează acest aspect al curbei volum/presiune.

### 8.3.6.1. Histereza pulmonară

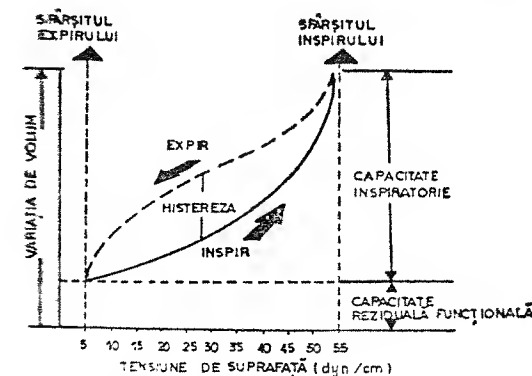
Incapacitatea sistemului elastic toraco-pulmonar de a urma căi identice la aplicarea unei forțe și la revenire după încetarea acțiunii forței deformante se numește histereză (fig. 248). Aspectul fenomenului de histereză este dependent de volumul de aer vehiculat și de starea de inflație a plămânului anterioră măsurărilor.

Histereză este mică în momentul inițial al inspirului (aproape de CRF) și crește odată cu volumul aerului inspirat.

Dacă inspirația pornește de la momentul când sistemul toraco-pulmonar se află în poziție expiratorie maximă (conține numai aer rezidual) valorile histerezei sunt mari. Valorile histerezei sunt mai reduse dacă plămânul este ventilat deja cu un volum de aer.

Valorile mari ale histerezei se însoțesc de o reducere a valorilor complianței pulmonare. Este suficientă o singură inspirație până la CPT

Fig. 248. Histereza pulmonară.



pentru ca histereză să scadă și complianța să crească cu 20%, iar după mai multe inspirații, cu aproximativ 50%. La baza fenomenului de histereză pulmonară sau vâsco-elasticitatea țesutului pulmonar, prezența surfactantului, starea bronhiolilor și a unității respiratorii.

Vâsco-elasticitatea țesutului pulmonar. S-a constatat că deformarea corpurilor sub acțiunea unei forțe de întindere nu are loc instantaneu cu acțiunea forței deformante. Ea se traduce printr-o alunecare a țesuturilor și rearanjare moleculară, care generează frecare în interiorul structurilor (vâscozitate). Modificările produse antrenează energie mecanică, producere de căldură, dar și o întârziere între întindere și efectul de deformare. Când întinderea încetează, deformarea nu dispare imediat și structurile nu revin instantaneu la proprietățile lor inițiale.

În cazul în care structurile sunt supuse unor variații ciclice rapide de tensiune, apare un decalaj între întindere și revenire, iar bucla înregistrează fenomenul de histereză.

În acest fel, vâsco-elasticitatea țesutului pulmonar, care după întindere nu revine instantaneu la poziția de echilibru ci păstrează câteva momente o „deformare reziduală“, face să se înregistreze o buclă V/P cu atât mai largă, cu cât variațiile ciclice de presiune sunt mai rapide.

Prezența surfactantului. Prezența filmului tensioactiv alveolar determină un răspuns întârziat la variațiile ciclice ale suprafeței alveolare. Măsurarea  $T_s$  (tensiune superficială) a surfactantului pulmonar arată că valoarea sa crește treptat funcție de viteza de întindere. Atunci când variațiile ciclice ale suprafeței alveolare sunt mai rapide, bucla histerezei este mai largă, fapt datorat probabil timpului necesar pentru aranjarea moleculelor de surfactant din profunzimea filmului lichidian.

Rolul binecunoscut al surfactantului în scăderea  $T_s$  a filmului endo-alveolar implică o creștere a complianței în același timp cu scăderea tendinței la colaps a alveolelor. În acest fel, la histereză de elasticitate se adaugă histereză de suprafață.

**Bronhiiolele și unitățile respiratorii.** Sunt deschise în proporție diferită în inspir și expir, la o aceeași presiune. Ca urmare, la volumele mici inferioare CRF, care se găsesc la sfârșitul expirației, presiunea transpulmonară are valori foarte scăzute, chiar negative și un mare număr de bronhiiole sunt închise. În timpul inspirației care urmează, aceste bronhiiole se deschid numai dacă valorile tensiunii transpulmonare sunt crescute, ceea ce înseamnă că la începutul inspirației presiunea transpulmonară se aplică numai la fracțiunile volumului pulmonar al căilor aeriene care sunt deschise. Complianța este deci scăzută, deoarece, pentru o presiune dată, variația de volum este proporțională cu volumul la care această presiune este aplicată.

Pe măsură ce presiunea crește în timpul inspirației sunt deschise tot mai multe căi aeriene, ceea ce înseamnă noi teritorii pentru ventilație. La o anumită valoare a presiunii care poate fi numită „presiune de deschidere completă a căilor aeriene”, relația  $P-V$  este aproape identică cu cea care se înregistrează în timpul expirației, dar înregistrarea are totuși o ușoară deviere spre dreapta, deviere proporțională cu presiunea care a fost necesară pentru deschiderea căilor aeriene. Din contră, la începutul expirației (deci când sistemul pulmonar se află în CPT), toate căile aeriene sunt (teoretic) deschise. În aceste condiții, variațiile presiunii transpulmonare sunt aplicate la toate unitățile pulmonare, deci, pentru o presiune dată, volumul este mai mare decât în timpul inspirației din partea din unitățile pulmonare sunt închise.

Faptul că redeschiderea căilor aeriene necesită o valoare mai mare decât cea înregistrată când aceste căi se închid se explică prin aceea că la începutul inspirației diametrul căilor aeriene și cel al alveolelor se găsește la valoarea sa minimă și că forțele de suprafață, care au o valoare invers proporțională cu raza, prezintă o valoare maximă.

Fenomenul de suprafață interin în echilibrarea buclei volum-presiune atât prin fenomenul de histerază, cât și prin fenomenul de „recontractare” progresivă a teritoriilor alveolare în timpul inspirației.

S-a constatat că presiunea la care bronhiile suferă procesul de închidere depinde de mai mulți factori, și anume: bronchomotricitate, calitatea pereților căilor aeriene, tracțiunile parenchimatoase care se exercită asupra pereților alveolari, calitatea stratului de surfactant prezent în bronhiiole și alveole și presiunea transmurală a bronhiiolelor și alveolelor. Alveolele pulmonare suferă presiuni pe ambele fețe pentru că interiorul unei alveole constituie exteriorul celei vecine, astfel încât, în mecanica respiratorie, peretele alveolar poate fi considerat ca unitate anatomică, nu ca element separat, ci component al unei rețele.

Forțele care se aplică la nivelul peretelui alveolar sunt următoarele:

— presiunea gazoasă alveolară din interiorul ( $P_i$ ) și din exteriorul ( $P_e$ ) alveolei;

— forțele exercitate asupra alveolelor de către peretele pelicular alveole. Aceste forțe, reprezentate ca presiuni, pot fi notate în funcție de suprafața alveolară,  $P_{si}$  și  $P_{se}$ , unde  $P_{se}$  reprezintă forțele „presiunilor”

aplicate din interior, iar  $P_{se}$  presiunile aplicate la suprafața alveolară din exterior;

— tensiunile elastice dintre fețele peretelui alveolar, care dezvoltă o presiune de retracție alveolară.

În condiții statice, aceste forțe sunt în echilibru și, deci, rezultanta lor este nulă:

$$(P_i - P_e) + (P_{se} - P_{si}) - P_o = 0$$

Pentru alveolele situate subpleural, ecuația se modifică, datorită razei alveolare mari.

Pentru alveolele situate în grosimea parenchimului pulmonar, forțele de întindere tisulară ( $P_{st}$ ) echilibrează forțele intraparietale de retracție și elastice. Rezultă că în timp ce alveolele subpleurale ( $P_o$ ) sunt supuse presiunii transpulmonare, alveolele intrapulmonare sunt supuse tracțiunilor tisulare.

### 8.3.6.2. Surfactantul pulmonar <sup>LP</sup>

Epiteliul alveolar este acoperit de o peliculă subțire de lipoproteine tensioactive, care au roluri deosebit de importante în funcționalitatea plămânului. Principalul constituent al acestuia este surfactantul pulmonar.

El conferă plămânului o parte din proprietățile sale elastice, ca urmare a scăderii tensiunii superficiale:

— asigură stabilitatea formei alveolelor și distensia plămânului;

— împiedică filtrarea lichidelor din interstițiu și capilare spre alveolele pulmonare de către stratul hidrofob de suprafață;

— favorizează emulsionarea particulelor inhalate, ușurând procesul de fagocitare a macrofagelor.

Grosimea stratului endoalveolar al peliculei lipoproteice este de 10—100 nm, reprezentând aproximativ 30% din grosimea barierei alveolo-capilare. Ea este mai bine reprezentată în spațiile depresionare intercapilare, precum și în neregularitățile și pliurile alveolare.

Pelicula din interiorul alveolelor cuprinde:

— o componentă glicoproteică, unde predomină sialomucinele, legată intim de partea externă a membranei celulei epiteliale alveolare ce funcționează ca receptor și traductor de mesaje moleculare;

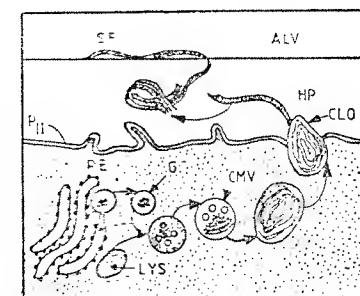


Fig. 249. Secreția de surfactant pulmonar (SF) (imagine de microscopie electronică). ALV, alveolă. HP, hipofaza apoasă. CLO, corp lamelar osmofil.  $P_{II}$ , pneumocit de tip II. RE, reticul endoplasmatic. G, aparat Golgi. CMV, corp multivezicular. LYS, lizozomi.

— o componentă apoasă (bazală sau hipofază), în compoziția căreia sunt incluse: fosfolipide, proteine și mucopolizaharide;

— o peliculă tensioactivă, osmofilă, foarte subțire, care constituie interfața țesut/aer alveolar, bogată în surfactant pulmonar.

Lipoproteinele tensioactive ale surfactantului apar la microscopul electronic sub trei forme, între ele existând relații de continuitate (fig. 249):

a) corpi lamelari ca organite intracitoplasmice ale pneumocitelor II;

b) structuri mielinice tubulare răspândite în hipofază, organizate în rețea. Aceste structuri nu sunt abundente în mod obișnuit, dar numărul lor crește în circumstanțe patologice (în particular în cursul intoxicațiilor cu  $O_2$ );

c) film lipoproteic endoalveolar.

Concentrația în fosfolipide a acestuia este dată în tabelul următor (tabelul XXII).

TABELUL XXII

Concentrația fosfolipidelor din surfactant

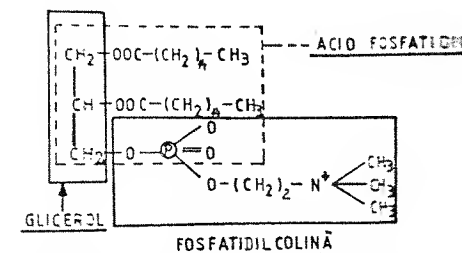
	Concentrație (%)
Glicerofosfatide	
Lecitina (fosfatidilcolina: PC)	65
— saturată: dipalmitoil PC	50
— nesaturată	15
Lizolecitina (monoenoic)	5
Fosfatidiletanolamina	10
— simplă	
— mono- sau dimetil	
Fosfatidilserina sau fosfatidilinozitolul	<5
Fosfatidilglicerolul	5
Sfingomielina	5—10
Trigliceride	<5
Cholesterolul	5

Principala fracțiune lipidică a surfactantului o constituie lecitienele saturate, în special dipalmitoil fosfatidilcolina (DPFC). Aceasta conferă surfactantului rezistență la oxidări și reprezintă o adaptare a interiorului alveolei la  $O_2$  adus prin inspirație.

Secreția de surfactant are loc în special la nivelul pneumocitelor II, cu participarea reticulului endoplasmatic, aparatului Golgi, corpurilor multiveziculare și corpurilor lamelari.

Excreția merocrină a corpurilor lamelari este stimulată de pilocarpină și blocată de atropină. Și celulele Clara secretă la nivelul bronhiolilor surfactantul care contribuie la stabilitatea bronhiilor. S-a demonstrat că DPFC poate fi sintetizată și de către macrofagele alveolare.

Fig. 250. Călea de sinteză a di-palmitoil fosfatidilcolinei.



Dintre căile de sinteză la nivel pulmonar a surfactantului, cea mai importantă este cea pornită de la citidin difosfatcolină (fig. 250). În prezența sa, tensiunea superficială alveolară scade de 7—14 ori.

Perioada de înjumătățire este de aproximativ 15 ore la animalele mici și în jur de 48 de ore la omul adult. Nu este bine cunoscut felul în care stratul este îndepărtat din alveole.

Înutil în cursul vieții fetale, surfactantul începe să se sintetizeze numai după naștere. Sinteza de surfactant este stimulată de către glucocorticosteroidii și tiroxină și este inhibată după tiroidectomie.

Sindromul de insuficiență respiratorie se poate datora uneori sintezei insuficiente sau absenței surfactantului pulmonar. Inactivarea surfactantului prin lichide de aspirație sau transudare favorizează procesele de filtrare capilară spre alveole, accentuând obstrucția bronșică.

În boala membranelor hialine a nou-născutului este vorba de absența congenitală a surfactantului pulmonar, incompatibilă cu viața.

#### 8.4. VENTILAȚIA PULMONARĂ

Ventilația pulmonară, ca proces dinamic ciclic de introducere și expulzie a aerului din căile respiratorii, depinde de profunzimea fiecărei respirații și de numărul acestora în unitatea de timp. Inspirația constă în deplasarea aerului atmosferic în plămâni și se realizează printr-un mecanism activ. În timpul inspirului, contracția mușchilor inspiratori crește diametrele: vertical, antero-posterior și transversal, ale cūștii toracice, determinând accentuarea presiunii negative (subatmosferice) pleurale, dublată de creșterea volumului toraco-pulmonar (fig. 251).

Presiunea intrapleurală scade de la 4—6 mmHg, în repaus, la —10, —15 mmHg, în timpul inspirului, putând atinge —50, —69 mmHg în inspirul profund.

Ca organ fibro-elastic dilatabil în cavitatea toracică închisă, plămânii urmează cu fidelitate mișcările cūștii toracice, prezentând variații de presiune și volum în același sens cu ale acesteia.

Datorită creșterii presiunii negative și volumului toraco-pulmonar, aerul atmosferic se deplasează în inspir spre teritoriul de schimb alveolo-capilar.

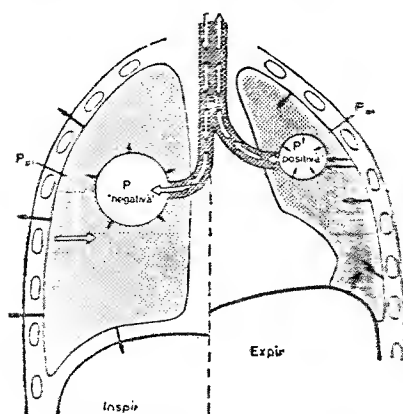


Fig. 251. Variațiile presionale și volumetrice din timpul inspirului și expirului.

În expir, revenirea pasivă (relaxarea) a mușchilor inspiratori, întregită de contracția musculaturii expiratorii, reduce diametrele cuștii toracice, cu consecințe presionale și volumetrice inverse celor din timpul inspirului. Presiunea negativă intratoracică scade progresiv, ajungând să depășească valoarea presiunii atmosferice cu  $+6$ ,  $+8$  mmHg în condiții de repaus. În expirul forțat, presiunea intratoracică pozitivă poate crește până la  $+60$  mmHg.

Presiunea coloanei de aer din plămâni, deși prezintă valori mai mici, variază în timpul ciclului respirator în același sens cu variațiile presiunii toracice și pleurale.

Viteza de deplasare a aerului în timpul inspirației este de  $20$ —

$30$  cm/s în porțiunea inițială a căilor respiratorii. Ea scade progresiv la nivelul căilor respiratorii inferioare, ajungând la valoarea de  $0$  în alveolă.

În expir, viteza de deplasare a aerului expirat este mult mai mare, atingând  $+60$ ,  $+80$  mmHg în expirul forțat.

Variațiile presiunii toraco-pulmonare din timpul ciclului respirator mobilizează convectiv volume de aer variabile între aerul atmosferic și aerul alveolar.

Din volumul de aer inspirat în condiții normale de repaus, doar  $2/3$  ajung până la nivelul teritoriului alveolar. Aproximativ  $1/3$  din fracția de aer inspirată nu participă la schimburile gazoase pulmonare, întrucât rămâne în spațiul mort anatomic al căilor respiratorii superioare. Aceasta înseamnă că la nivelul alveolelor vor ajunge numai  $350$  ml de aer proaspăt din cei  $500$  ml inspirați, la care se adaugă  $150$  ml de aer alveolar reinspirat, prezent în spațiul mort din timpul expirației precedente. Deși scade eficiența ventilației alveolare, spațiul mort împiedică variațiile mari ale concentrației și presiunii parțiale ale gazelor respiratorii, participă la încălzirea și umidifierea aerului inspirat și asigură un raport constant al aportului de  $O_2$  și eliminării de  $CO_2$ .

La nivel alveolo-capilar, nu toate alveolele sunt egal ventilate sau perfuzate. Raportul normal, de  $0.8$ , dintre ventilație și perfuzie se modifică în numeroase circumstanțe fiziologice și patologice. În poziție ortostatică, de exemplu, există alveole din zona apicală a plămânului puțin sau deloc perfuzate. Numărul alveolelor neperfuzate crește dacă se reduce debitul cardiac sau dacă scade presiunea în artera pulmonară. În sectorul neperfuzat al plămânului, aerul alveolar are compoziție identică sau apropiată de cea a aerului inspirat deoarece schimbul gazos al-

veolo-capilar nu are loc. Acesta este spațiul mort alveolar fiziologic sau patologic, reprezentat de volumul de aer din teritoriul alveolo-capilar neperfuzat. Modificarea indicelui ventilație/perfuzie poate fi sau discordantă, ca urmare a afectării numai a unuia din cei doi termeni ai raportului, sau adaptativă, cu variații în același sens (fig. 252).

#### 8.41. METODE DE STUDIU AL VENTILAȚIEI PULMONARE

Una din cele mai simple modalități de apreciere a ventilației

pulmonare este înregistrarea mișcărilor respiratorii cu ajutorul pneumografelelor de diferite tipuri. Graficul obținut — *pneumograma* — este format dintr-o succesiune de unde ascendente și descendente, cu un raport de  $1:2$  între durata pantei ascendente a inspirului și cea descendentă a expirului. Expirul, fiind un fenomen mecanic predominant pasiv, se produce mai lent, având durata mai mare.

Frecvența mișcărilor respiratorii este în medie de  $14$ — $18$  respirații pe minut, cu variații în funcție de vârstă, sex, temperatură, efort etc. La nou-născut, frecvența respirației este de  $40$ — $45$ /min; la femeie,  $16$ — $18$ /min și la bărbat,  $14$ — $16$ /min.

Variații importante apar în efort, în funcție de intensitatea și durata acestuia. În efortul ușor, frecvența crește doar la  $20$ — $24$  de respirații/min. Creșterea frecvenței respiratorii poartă numele de tahipnee sau polipnee, iar scăderea — bradipnee.

Pneumografia oferă informații utile și în ceea ce privește stabilirea tipului respirator — superior, inferior sau abdominal. La femei, predomină tipul costal superior, iar la copii, tipul respirator abdominal. La bărbați, respirația este de tip costal inferior în majoritatea cazurilor.

Capacitatea ventilatorie și volumele de aer ventilat se determină cu ajutorul spirometrelor, spirografelor și pneumatografelelor. În timp ce spirometrele și spirografele umede sau uscate permit determinarea și înregistrarea volumelor de aer ventilate într-un spațiu închis, izolat de aerul din exterior, pneumatografele sunt sisteme deschise, care permit înregistrarea continuă a volumelor ventilate grație unui traductor diferențial (rezistor) plasat în apropierea piesei bucale.

Metoda *spirografică* este metoda folosită curent pentru determinarea capacității vitale și a volumelor care o compun. Ea pune în evidență fracțiile de aer ventilate în funcție de amplitudinea inspirului și a expirului (fig. 253).

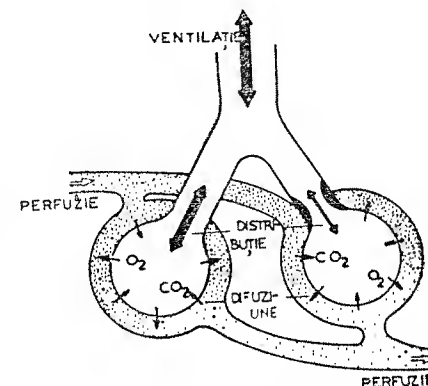


Fig. 252. Relațiile perfuzie-difuziune la nivel alveolo-capilar.

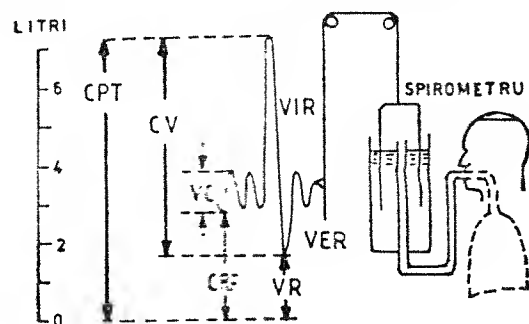


Fig. 253. Înregistrarea spirometrică a volumelor pulmonare.

Metoda pneu-mografică permite înregistrarea sau afișarea digitală a debitelor instantanee și integrate, raportate la valorile de referință și exprimate în procente.

Metoda pletismografică realizează determinarea volumului gazos toracic cu ajutorul pletismografului corporal (*body test*).

Subiectul respiră aer din cabina etanșă printr-o piesă bucală prevăzută cu un dispozitiv care poate întrerupe comunicarea cu cabina. După echilibrarea presiunii din pletismograf cu aerul atmosferic, prin intermediul unei supape din pereții cabinei ce suprimă comunicarea piesei bucale cu aerul din cabină, se cere subiectului să efectueze o inspirație urmată de expirație rapidă, pentru a realiza comprimarea și decompimarea aerului din plămâni. Variațiile de volum ale cuștii toracice preluate de variațiile de presiune din cabina pletismografului din timpul unui ciclu respirator permit calculul volumului de gaz existent în torace (VGT), care este egal cu acela al capacității reziduale funcționale (CRF).

Metoda diluției gazelor inerte (heliu sau azot) apreciază volumele pulmonare în funcție de concentrația acestora în aerul expirat. Determinările pot fi făcute în sistem închis sau deschis, prin tehnica respirației unice sau multiple.

Volumul pulmonar total poate fi apreciat și radiologic, pe radiografiile toraco-pulmonare efectuate în apnee, după o prealabilă inspirație maximă.

#### 8.4. VOLUME ȘI CAPACITĂȚI RESPIRATORII

În timpul unui ciclu respirator liniștit, examenul spirometric pune în evidență pătrunderea în plămâni a unui volum de aproximativ 500 ml aer, urmată de eliminarea aceluiași volum în expir. Acesta poartă numele de aer curent sau volum respirator curent.

Volumul curent (VC) este fracția de aer ventilată în condiții de repaus, cu participarea exclusivă a mușchilor inspiratori. Deplasarea acestui volum de aer presupune trecerea sistemului toraco-pulmonar din poziția expiratorie de repaus în poziția inspiratorie de repaus, cu revenire la poziția inițială. De precizat: că din volumul aerului curent numai 2/3 (aproximativ 350 ml) ajung în teritoriul de schimb alveolar, restul de

1/3 (150 ml) rămâne la nivelul spațiului mort anatomic din căile respiratorii.

Printr-un inspir profund mai poate fi introdusă în plămâni o cantitate suplimentară de aer, numit aer complementar sau volum inspirator de rezervă.

Volumul inspirator de rezervă (VIR) este volumul de aer pătruns în plămâni în timpul efortului inspirator maxim. Valoarea sa normală variază în limitele a 1 500—2 000 ml aer. Împreună cu volumul curent formează capacitatea inspiratorie (CI). Aceasta reprezintă volumul de aer ce poate fi introdus în plămâni în timpul inspirului normal maxim după un expir de repaus.

Printr-un expir forțat se îndepărtează din plămâni o nouă fracție de aer, în afara celei de repaus. Aceasta reprezintă aerul de rezervă, sau volumul expirator de rezervă.

Volumul expirator de rezervă (VER) este fracția de aer expulzată din plămâni în momentul trecerii de la poziția expiratorie de repaus la un expir maxim și are valoare normală medie de 1 200 ml.

Însumarea celor trei fracții astfel ventilate reprezintă capacitatea vitală.

Capacitatea vitală (CV) este volumul maxim de aer ce poate fi ventilat prin plămâni în timpul unei respirații de maximă amplitudine, respectiv după un inspir profund urmat de un expir forțat (fig. 254). Valoarea medie a capacității vitale normale este de 3 500—3 800 ml, cu variații importante în funcție de vârstă, sex, efort, stări patologice etc. Pentru a obține valoarea reală a capacității vitale este necesară corecția

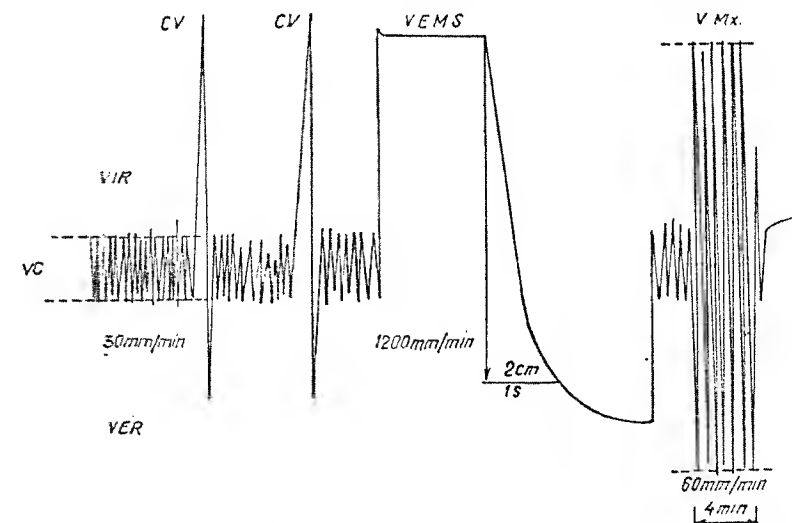


Fig. 254. Înregistrarea capacității vitale și a volumului expirator maxim pe secundă.



BTPS, în funcție de temperatură, presiune și saturație cu vapori de apă. Când capacitatea vitală nu poate fi determinată spiografic sau gazometric, se recurge la calculul teoretic al acesteia, în funcție de talie, vârstă și greutate.

Volumul de aer care rămâne în plămâni după o expirație forțată se numește **volum rezidual (VR)**. El este introdus în plămâni la naștere, odată cu prima respirație. Găsindu-se la nivelul zonei de schimb gazos alveolar, îndeplinește rol tampon între fracțiile ventilate și teritoriul alveolo-capilar. Prezența sa în cantitate de 1 200—1 300 ml în sectorul alveolar poate fi pusă în evidență cu ajutorul heliului. VR împiedică variațiile bruște ale concentrației și presiunilor parțiale ale  $O_2$  și  $CO_2$ , asigurând caracterul continuu al schimburilor gazoase alveolo-capilare.

Împreună cu aerul de rezervă (VER), volumul rezidual formează aerul alveolar total sau capacitatea reziduală funcțională (CRF), cu valoarea medie de 2 500—2 800 ml.

Suma celor 4 fracții de aer ventilate în teritoriul pulmonar ( $VC + VIR + VER + VR$ ) constituie capacitatea pulmonară totală (CPT). Volumul acesteia variază între 4 800—5 000 ml aer.

Coefficientul de ventilație este de 10—12 $\frac{1}{4}$ . Valoarea lui se află împărțind cele  $\frac{2}{3}$  ale volumului curent (350 ml) la capacitatea vitală (3 500—3 800 ml). Cu fiecare respirație se înnoiește a 7-a parte din aerul alveolar total, care nu este altceva decât capacitatea reziduală funcțională.

Raportarea volumelor ventilate la unitatea de timp permite determinarea debitelor respiratorii.

**Debitul respirator (DR)** este produsul dintre volumul curent (500 ml) și frecvența respirațiilor pe minut (14—16 respirații). Denumit și debit ventilator, are o valoare medie de 6—8 litri pe minut în condiții de repaus la adult. În funcție de intensitatea și durata efortului, debitul respirator poate crește până la 30—40 l/min sau chiar mai mult.

**Debitul ventilator maxim (DVM)** poate atinge însă valori mult mai mari, de 120—130 l/min. Valoarea sa se calculează în funcție de volumul de aer ventilat cu frecvență și amplitudine maximă timp de 10—15 secunde, raportat la 1 minut, pentru a se evita tulburările produse de alcaloză.

**Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS)** se obține în timpul unui expir forțat maxim, după un inspir profund (vezi fig. 254). Volumul de aer expirat în prima secundă reprezintă aproximativ 70—80% din valoarea capacității vitale, respectiv 2 800—3 000 ml. Depinzând de capacitatea vitală, forța musculară și permeabilitatea căilor respiratorii, VEMS dă indicații utile asupra funcției ventilatorii pulmonare.

Raportul dintre VEMS și CV poartă numele de indice Tiffeneau, sau indice de permeabilitate bronșică, cu valoare subunitară de 0,7—0,8.

Determinarea acestor volume și debite ventilatorii oferă indicații valoroase asupra randamentului respirator și a eventualelor tulburări de ventilație. Referitor la randamentul respirator, primenirea întregii cantități de aer alveolar se realizează în condiții normale în aproximativ 1 minut; mai exact —  $\frac{1}{2}$  în 23 s). În tulburările ventilatorii de tip ob-

structiv (astm bronșic, de exemplu), scad CV și indicele Tiffeneau, în timp ce VR crește peste 35%. În tulburările de tip restrictiv (fibroze pulmonare) scad atât CV, cât și VR. În afara disfuncțiilor ventilatorii de tip obstructiv, restrictiv sau mixt, variații ale volumelor și debitelor ventilatorii apar în funcție de vârstă, de starea de veghe-somn, repaus-activitate, temperatură, presiune barometrică etc.

## 8.5. SCHIMBURI GAZOASE LA NIVEL ALVEOLO-CAPILAR

Schimburile gazoase la nivelul alveolo-capilar sunt supuse legilor fizice ale difuziunii și favorizate de particularitățile membranei alveolo-capilare (suprafață mare, grosime mică — sub 1  $\mu m$ , peliculă lichidiană fină). Difuziunea asigură deplasarea gazelor respiratorii ( $O_2$  și  $CO_2$ ) din teritoriul cu concentrație și presiune mai mari spre cel mai mic. Intensitatea difuziunii depinde de gradientul de concentrație, de presiunea parțială și de coeficientul de solubilitate și difuziune al gazului respectiv (fig. 255).

Legile fizice care guvernează transferul de gaze la nivel alveolo-capilar sunt următoarele:

— Legea Dalton, denumită și legea presiunilor parțiale, este legea conform căreia presiunea unui gaz într-un amestec gazos este direct proporțională cu conținutul său procentual în amestec.

Presiunea gazului din amestec, denumită și **presiune parțială**, este presiunea exercitată de gazul respectiv ca și cum acesta ar ocupa singur volumul amestecului.

**Presiunea parțială** a unui amestec de gaze, cum este aerul atmosferic ventilat la nivelul căilor aeriene, este egală cu suma presiunilor parțiale ale gazelor din amestec.

Fiind proporțională cu volumul procentual al gazului din amestec, presiunea parțială a acestuia se calculează înmulțind presiunea totală (barică) a amestecului (760 mmHg—40 mmHg, presiunea vaporilor de apă) cu concentrația procentuală a gazului respectiv. Astfel, în cazul oxigenului atmosferic, presiunea parțială va fi:

$$720 \times \frac{20,97}{100} = 156—158 \text{ mmHg}$$

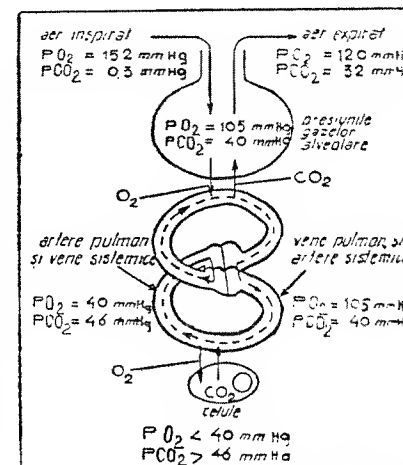


Fig. 255. Schimburile gazoase la nivel pulmonar și tisular.

În cazul  $\text{CO}_2$  atmosferic:

$$720 \times \frac{0,03}{100} = 0,3 \text{ mmHg}$$

În cazul azotului:

$$720 \times \frac{79}{100} = 596 \text{ mmHg}$$

În funcție de concentrația procentuală se calculează presiunea parțială a gazelor respective din aerul alveolar, aerul expirat și sânge. Valorile obținute sunt prezentate în tabelul XXIII.

TABELUL XXIII

Presiunile parțiale ale gazelor respiratorii în aer și sânge

Presiunea la baremetru 760 mmHg	Presiunea parțială				
	Aer inspirat (mmHg)	Aer expirat (mmHg)	Aer alveolar (mmHg)	Sânge venos (mmHg)	Sânge arterial (mmHg)
Oxygen	158,25	116	100	37	95—100
Bioxid de carbon	0,30	28	40	46	40
Azot	596,45	569	573	573	573
Vapori de apă	5,00	47	47	47	47
Total	760,00	760	760	703	760

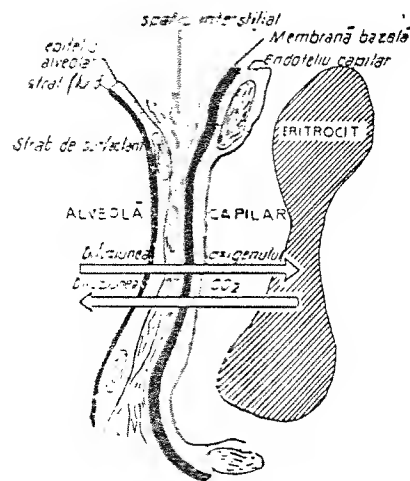


Fig. 256. Difuziunea gazelor la nivel alveolo-capilar.

— Legea Boyle-Mariotte: presiunea unui gaz la aceeași temperatură este invers proporțională cu volumul.

— Legea Gay-Lussac: volumul unui gaz crește cu temperatura dacă presiunea rămâne constantă.

— Legea lui Henry: cantitatea de gaz dizolvată într-un lichid la temperatură constantă este proporțională cu presiunea parțială a acestuia în faza gazoasă.

Influențele exercitate de legile fizice asupra volumelor și presiunilor parțiale ale celor două gaze respiratorii din aerul alveolar realizează transferul continuu și tendința la echilibrare a acestora în cele două compartimente ale teritoriului alveolo-capilar. Intensitatea proceselor fizice de transfer gazos la nivelul alveolo-capilar depinde de suprafața

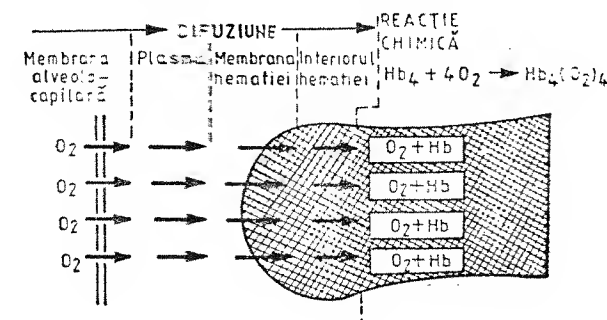


Fig. 257. Difuziunea și fixarea  $\text{O}_2$  pe hemoglobină.

teritoriului de schimb alveolo-capilar, de diametrul barierei aer-sânge și de pelicula lichidiană fină de la nivelul suprafeței alveolare (fig. 256).

Denumirea de membrană alveolo-capilară cuprinde structurile care separă aerul alveolar de sângele din capilarele pulmonare și constituie sediul principal al proceselor de respirație pulmonară.

De o parte și de alta a membranei alveolo-capilare, concentrația gazelor este diferită și mișcarea lor prin membrană se face prin difuziune, cu tendința echilibrării lor în cele două compartimente. Transferul se realizează continuu, datorită aportului neîntrerupt la nivelul suprafeței de schimb a aerului, cu concentrație crescută în  $\text{O}_2$ , și a sângelui capilar pulmonar, cu exces de  $\text{CO}_2$ . Modalitățile de transfer sunt diferite pentru gazele inerte ( $\text{N}_2$ , eter, gaz anestezic,  $\text{N}_2\text{O}$ , heliu), care se dizolvă în sânge fără a se combina chimic, față de  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NO}$ , care se combină cu diferiți constituenți sanguini, în primul rând cu hemoglobina (fig. 257).

#### 8.5.1. FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ TRANSFERUL ALVEOLO-CAPILAR

Desfășurarea normală a procesului de transfer este condiționată de mai mulți factori, printre care:

- gradientul de presiune parțială a gazelor respiratorii de o parte și de alta a membranei separatoare;
- proprietățile fizico-chimice ale gazului care străbate membrana;
- calitățile membranei.

Transferul prin membrană presupune un proces de difuziune, datorită unui gradient de concentrație, urmat de difuziunea și fixarea în sângele capilarelor pulmonare.

Deși suprafața membranei de separare este foarte mare (70—100  $\text{m}^2$ ), grosimea sa redusă (0,2—1  $\mu\text{m}$ ) face ca, pe ansamblul plămânului, ea să reprezinte un volum mic (aproximativ 80 ml).

Capacitatea de difuziune pulmonară (DP) pentru un gaz „X” este volumul de gaz transferat pe minut în sânge ( $\dot{V}_X$ ) în condițiile existenței unei diferențe de presiune parțială alveolo-capilară de 1 mmHg:

$$DP_X = \frac{\dot{V}}{P_{Ax} - P_{Cx}}$$

unde  $P_{Ax} - P_{Cx}$  este diferența de presiune alveolo-capilară medie care asigură transferul de gaz.

Rezistența pulmonară la procesul de difuziune poate fi astfel exprimată ca inversul capacității de difuziune:

$$RP_X = \frac{P_{Ax} - P_{Cx}}{\dot{V}_X} = \frac{1}{DP_X}$$

și presupune două componente: rezistența membranei (RM) și rezistența sângelui reprezentată de eritrocite (RE). Capacitatea de difuziune pulmonară reprezintă inversul acestor rezistențe.

Deci,  $RP = RM + RE$ ; dar  $RP = \frac{1}{DP}$ , ceea ce presupune:

$$\frac{1}{DP} = \frac{1}{DM} + \frac{1}{DE}$$

Capacitatea membranei de transfer (DM) poate fi definită ca volumul V al unui gaz cu solubilitatea  $\alpha$  și coeficientul de difuziune  $D'$ , transferat pe minut printr-o membrană de suprafață S și grosime x pentru o diferență de presiune alveolo-capilară de 1 mmHg.

Datorită grosimii foarte reduse a membranei alveolo-capilare se poate aplica următoarea ecuație de difuziune:

$$DM = \frac{\alpha \cdot D' \cdot S}{760 \cdot x}; \text{ dar } D' = K \cdot \sqrt{GM}$$

deci:

$$DM = \frac{K}{760} \cdot \frac{\alpha}{\sqrt{GM}} \cdot \frac{S}{x}$$

Capacitatea de difuziune a membranei este — așa cum exprimă ecuația — invers proporțională cu grosimea membranei și cu rădăcina pătrată din greutatea moleculară a gazului (GM) și direct proporțională cu suprafața și cu coeficientul de solubilitate al gazului.

Capacitatea de transfer a eritrocitelor (DE) traduce volumul de gaz fixat pe minut (V) de către eritrocitele din capilarele pulmonare la diferența de presiune parțială de 1 mmHg între plasmă și centrul eritrocitului.

Fixarea globulară este în funcție de circulația care se desfășoară la nivelul patului vascular pulmonar. Astfel, fixarea este redusă atunci când combinarea chimică se face lent sau viteza de circulație este mare

și, dimpotrivă, fixarea poate fi favorizată de o circulație lentă și o capacitate de combinare mare.

Capacitatea de difuziune eritrocitară a  $O_2$ , CO și  $CO_2$  se deosebește de cea a gazelor inerte prin două puncte esențiale: cantitatea de gaz transferată este proporțional mai mare decât a majorității gazelor inerte deoarece este dependentă de solubilitate, care este mai crescută; este mai întârziată datorită reacțiilor chimice care sunt cu atât mai lente, cu cât sângele nu este saturat la începutul patului capilar, în cazul în care gradientul presional alveolo-capilar nu este accentuat. Volumul de  $O_2$  sau de  $CO_2$  fixat pe eritrocite depinde în final de mai mulți factori, și anume: concentrația în Hb a sângelui, presiunea alveolară a gazului, afinitatea gazului pentru Hb din sânge, viteza de combinare chimică în raport cu viteza de circulație a sângelui în teritoriul interesat.

Capacitatea de transport circulator: prin analogie cu capacitatea de transfer pulmonar se poate defini și capacitatea de transport circulator (TC), care se traduce prin volumul de gaz ce va putea fi transferat într-un minut de la nivelul plămânului la țesuturile periferice prin intermediul circulației sistemice, în condițiile creșterii cu 1 mmHg a presiunii parțiale între sângele venos amestecat și sângele capilar terminal.

Proprietățile fizico-chimice ale gazelor respiratorii. Proprietățile fizico-chimice ale gazelor respiratorii influențează comportamentul lor la nivelul barierei alveolo-capilare. În cazul unui gaz (sau al unui amestec de gaze), separat sau nu printr-o membrană de o fază lichidă, există tendința de egalizare a tensiunilor gazului în ambele compartimente. La temperatură și presiune considerate standard, cantitatea de gaz care poate să fie absorbită de către 1 ml de lichid definește *coeficientul de absorbție* a gazului în lichid. Valoarea acestei constante scade dacă în apă sunt dizolvate și alte substanțe și variația sa este invers proporțională cu variația temperaturii lichidului. Astfel, *coeficientul de solubilitate* este de 0,049 pentru  $O_2$  și 1,71 pentru  $CO_2$  în apă, la 37°C, și devine 0,024 pentru  $O_2$  și 0,51 pentru  $CO_2$  în plasmă, la temperatura de 37°C.

Viteza de difuziune a unui gaz într-un lichid este exprimată prin *coeficientul de difuziune*.

Coeficientul de difuziune poate fi definit prin numărul de  $cm^3$  de gaz care difuzează într-un minut, la o presiune de 1 atm, parcurgând o distanță de 0,001 mm pe o suprafață de 1  $cm^2$ . Valoarea acestui parametru este direct proporțională cu coeficientul de absorbție a gazului și invers proporțională cu rădăcina pătrată a greutății sale moleculare, crește cu 1% pentru fiecare grad de temperatură și prezintă variații pentru diferite țesuturi.

Traseul gazelor respiratorii din alveolă până la hematie implică parcurgerea unor faze lichide, în cursul cărora gazul suportă un proces reversibil de solvire. De aceea, rata de transfer depinde și de coeficientul de solubilitate a gazului în faza lichidă a membranei (coeficient Bunsen).

La temperatura de 37°C și presiunea de 1 atm, solubilitatea în mediul gazos este de 0,0239 ml gaz/ml lichid pentru  $O_2$  și de 0,567 ml gaz/ml

lichid pentru  $\text{CO}_2$ , rata de difuziune a  $\text{O}_2$  fiind deci de 20 de ori mai mică decât a  $\text{CO}_2$ , iar diferitele circumstanțe patologice o afectează precoce și sever.

### 8.5.2. TRANSFERUL GAZELOR RESPIRATORII PRIN MEMBRANA ALVEOLO-CAPILARĂ

Diferența de presiune parțială care se menține între sectorul alveolar și cel al capilarelor pulmonare impune transferul permanent de  $\text{O}_2$  spre capilarul pulmonar și de  $\text{CO}_2$  în sens invers (fig. 258).

#### 8.5.2.1. Transferul oxigenului

Consecința ventilației alveolare este aportul permanent de  $\text{O}_2$  la nivelul sectorului de schimb care să înlocuiască pe cel difuzat prin membrană. Datorită prezenței spațiului mort, concentrația și, deci, presiunea sa parțială se mențin tot timpul în limite constante de aproximativ 16 ml%, respectiv 100 mmHg pentru  $\text{O}_2$ . Difuziunea  $\text{O}_2$  este mai mare din aerul alveolar spre sângele din capilarele pulmonare.

Înregistrarea grafică a comportamentului presional al  $\text{O}_2$  la nivelul capilarului pulmonar ( $\text{PaO}_2$ ) arată o creștere progresivă a  $\text{PaO}_2$  pe tot parcursul traversării capilarului și faptul că saturarea sângelui capilar în  $\text{O}_2$  se face într-un timp scurt, la începutul traseului capilarului. Rezultă că diferența de presiune care favorizează difuziunea este maximă numai în momentul contactului inițial sânge/aer și că această diferență de presiune scade imediat. Există, deci, o presiune medie care guvernează difuziunea. Această presiune medie nu reprezintă media aritmetică dintre cele două extremități presionale, ci este o valoare care rezultă

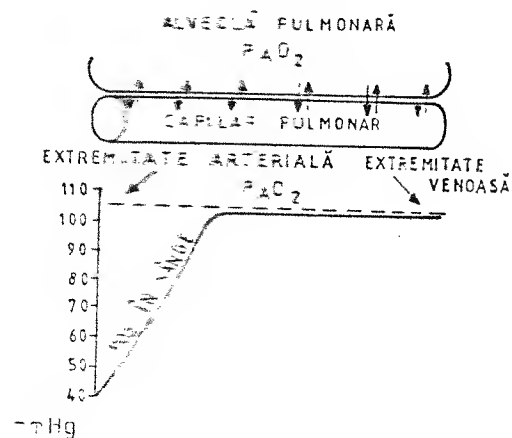
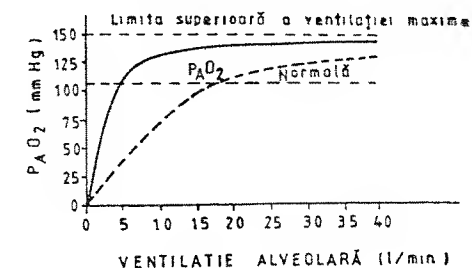


Fig. 258. Absorbția  $\text{O}_2$  din capilarele pulmonare pe baza gradientelor de presiune parțială (după Milhorn și Pulley, 1968).

Fig. 259. Efectul ventilației alveolare și al vitezei de difuziune a  $\text{O}_2$  spre alveole asupra  $\text{PaO}_2$  (presiunea parțială a  $\text{O}_2$  în alveolă).



din integrarea matematică a suprafeței cuprinse între ordonată și curba presională a  $\text{O}_2$ , egală cu 11 mmHg.

Importanța fiziologică a acestui comportament apare mai ales în cursul efortului, când creșterea frecvenței cardiace și respiratorii scurtează timpul de contact dintre aer și sânge. Realizarea unei oxigenări eficiente este favorizată și de creșterea capacității de difuziune a  $\text{O}_2$  de aproape trei ori în timpul exercițiului muscular (până la 65 ml/minut). Aceasta se realizează prin deschiderea unui mare număr de capilare pulmonare, dilatarea tuturor capilarelor și alveolelor, care are ca urmare diminuarea grosimii membranei alveolare.

Concordanța dintre ventilație și perfuzie asigură o eficiență maximă procesului de transfer. Oxigenul este permanent absorbit în sângele capilar pulmonar și pătrunde permanent din aerul atmosferic la nivel alveolar (fig. 259).

Cu cât absorbția de  $\text{O}_2$  este mai rapidă, cu atât devine mai scăzută concentrația sa în alveole. Dimpotrivă, cu cât pătrunderea de  $\text{O}_2$  proaspăt este mai rapidă la nivelul alveolei, cu atât concentrația sa este mai mare. Ca urmare, concentrația  $\text{O}_2$  la nivel alveolar este reglată prin viteza cu care este absorbit la nivelul sângelui (din capilarele pulmonare), dar și de viteza cu care  $\text{O}_2$  proaspăt pătrunde în plămân prin procesul de ventilație.

Capacitatea de difuziune a  $\text{O}_2$ . S-a constatat că la un adult capacitatea de difuziune a  $\text{O}_2$  este, în condiții de repaus, de 21 ml/minut. Dacă diferența medie de presiune parțială a  $\text{O}_2$  la transferul prin membrana alveolo-capilară este — așa cum s-a arătat anterior — de 11 mmHg la o respirație de repaus, rezultă că într-un minut difuzează prin membrana respiratorie aproximativ 230 ml  $\text{O}_2$ .

#### 8.5.2.2. Transferul bioxidului de carbon

$\text{CO}_2$ , care se formează continuu la nivel celular este adus la nivelul sectorului de schimb gazos alveolar prin circulația pulmonară, fiind eliminat permanent la exterior prin procesul de ventilație. În consecință, presiunea parțială a  $\text{CO}_2$  la nivel alveolar ( $\text{P}_A\text{CO}_2$ ) este condiționată, pe de o parte, de viteza de eliminare a  $\text{CO}_2$  din sânge în alveolă și, pe de

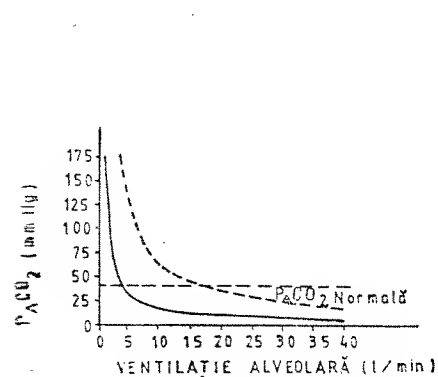


Fig. 260. Efectul ventilației alveolare și al vitezei de difuziune a CO<sub>2</sub> spre alveolă asupra P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> (presiunea parțială a CO<sub>2</sub> în alveolă).

altă parte, de viteza cu care acesta este expulzat prin ventilație din alveole spre exterior (fig. 260).

Înregistrarea grafică a comportamentului presiunii CO<sub>2</sub> la nivel alveolar (P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>) în funcție de viteza de difuziune a CO<sub>2</sub> și de ventilație arată că eliminarea CO<sub>2</sub> în condiții normale este de 200 ml/min, valoare la care, pentru a se menține o P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> constantă, este necesară o ventilație de aproximativ 4,2 l/min.

Transferul prin membrană este guvernat de diferența de presiune parțială a gazului în cele două sectoare de schimb și facilitată de solubilitatea și capacitatea sa mare de difuziune (fig. 261).

Sângele din capilarele pulmonare are o presiune parțială a CO<sub>2</sub> (P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>) de 45—46 mmHg, în timp ce în alveole presiunea sa parțială (P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>) este de numai 40 mmHg. Diferența de presiune inițială, în primul moment al contactului aer/sânge, este de 5 mmHg.

Deși diferența de presiune parțială este mai mică decât cea care se stabilește inițial în cazul O<sub>2</sub>, difuziunea CO<sub>2</sub> se poate realiza eficient prin intervenția celorlalți factori favorizanți (difuziune și solubilitate mare). Astfel, chiar în primele momente ale timpului de tranzit, se ajunge aproape la egalizarea presiunilor în cele două compartimente.

Capacitatea de difuziune a CO<sub>2</sub> este de aproximativ 17 ml/min, deci de 1,23 de ori mai mică comparativ cu a O<sub>2</sub>. Rezultă că, în condiții de repaus, membrana alveolo-capilară poate transfera 400—500 ml/min, iar în condițiile unui exercițiu muscular cantitatea poate ajunge până la 1 200—1 300 ml/min. În cazul unor procese patologice care interesează și membrana respiratorie, difuziunea CO<sub>2</sub> este afectată mai târziu comparativ cu a O<sub>2</sub>.

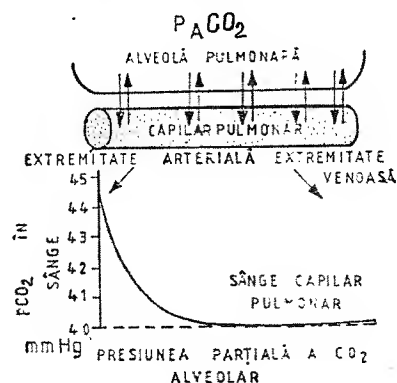


Fig. 261. Trecerea CO<sub>2</sub> din capilare spre alveole pe baza diferențelor de presiune parțială.

### 8.5.2.3. Difuziunea gazelor inerte

Volumul de gaze inerte transferate depinde de solubilitatea lor și de debitul sanguin. Capacitatea de difuziune membranară a acestor gaze este de 100 până la 2 000 de ori mai mare decât capacitatea lor de transport circulator. Viteza lor de transfer este foarte mare și echilibrarea presiunilor de la nivel capilar și alveolar se face foarte rapid, favorizată fiind de suprafața mare și grosimea redusă a membranei alveolo-capilare, dar și datorită volumului de sânge mic din capilarele pulmonare.

Când un volum mic de sânge ajunge la capilare, gazele inerte alveolare îl saturează aproape instantaneu și difuziunea continuă în acest volum de sânge pe tot parcursul capilarului.

Difuziunea se reia, la intrarea în rețea, în momentul când sângele saturat este înlocuit cu sânge arterial pulmonar. Debitul de gaz transferat spre țesuturi este, deci, limitat prin viteza de reîmprospătare a sângelui, adică prin debitul capilar. Din acest motiv, gazele solubile, acetilena și N<sub>2</sub>O sunt utilizate pentru măsurarea debitului cardiac. Principiul metodei constă în măsurarea cantității de gaze inerte solubile dispărute din alveole după 10—15 s de apnee.

Capacitatea de difuziune a gazelor inerte este foarte mare, volumul transferat depinzând de solubilitatea gazului și de debitul sanguin în sectorul de schimb și având un caracter exponențial (fig. 262).

Volumul de gaz (V) care pătrunde într-un anumit interval de timp (dt) este egal cu volumul adus prin circulația capilară pulmonară în același interval de timp:

$$V = (DM/60) \cdot (P_A - P_c) \cdot dt$$

unde P<sub>A</sub>—P<sub>c</sub> este diferența arteriolo-capilară, iar DM/60 exprimă difuziunea membranară în unitatea de timp.

S-a constatat că azotul (N), deși este inert din punct de vedere respirator, totuși, o cantitate constantă de 0,83 vol% este absorbită și dizolvată în plasmă. În organism, această cantitate nu este însă produsă și nici folosită. În aerul alveolar și expirat procentul acestui gaz este mai mare decât aerul inspirat. Creșterea nu este reală, ea datorându-se scăderii volumului total al gazelor respiratorii; cantitatea de O<sub>2</sub> absorbită este mai mare decât cantitatea de CO<sub>2</sub> eliminată (coeficient respirator 0,8).

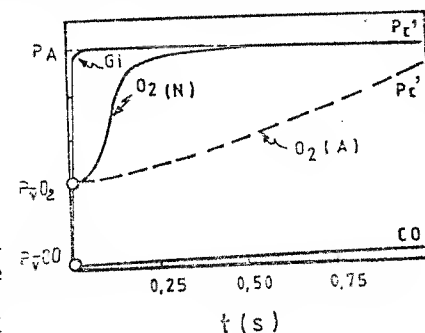


Fig. 262. Cinetica transferului pulmonar al gazelor inerte. G<sub>i</sub>, echilibrarea instantanee a gazelor inerte. P<sub>A</sub>, presiunea parțială la nivel alveolar. P<sub>c</sub>, presiunea parțială atinsă la nivelul capilarelor pulmonare după transferul prin membrana capilară. O<sub>2</sub>(N), curba de echilibrare a O<sub>2</sub> care se obține la plămânul normal în 0,3 s. O<sub>2</sub>(A), curba de echilibrare a O<sub>2</sub> în caz de hipoxie alveolară. P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>, presiunea parțială a CO<sub>2</sub> în capilarele arteriale pulmonare. P<sub>v</sub>O<sub>2</sub>, presiunea parțială a CO<sub>2</sub> în sângele venos capilar.

### 8.5.1.4 Transferul apei și al diferitelor soluții prin membrana alveolo-capilară

Prin studii morfometrice și cinetice ale diluției de trăsori în diferite spații de distribuție, s-a arătat că volumul sectoarelor vasculare interstițiale și celulare în plămân nu sunt diferite de cele din restul organismului.

Plămânul normal conține 80% apă și 20% reziduu uscat. În cursul edemului pulmonar, proporția de apă poate să atingă 85—90%. După exsanguinare, celulele pulmonare ocupă 60% din volum, iar interstițiul 40%.

Țesutul parenchimatous alveolizat și irigat prin arterele pulmonare reprezintă 80% din volumul pulmonar și 20% corespunde septurilor fibroase și pereților bronșici, irigați prin arterele bronșice. În țesutul interstițial, apa liberă este puțin mobilă, fiind localizată în cavitățile gelului care constituie substanța fundamentală.

Presiunea lichidului interstițial, ușor negativă în țesuturile periferice, este net negativă la nivelul plămânului.

Măsurătorile directe, cu ajutorul unor capsule încorporate, arată valori de  $(-5) - (-20)$  cmH<sub>2</sub>O, cu tendință la creștere spre baza plămânului. Presiunea coloidosmotică exercitată de către macromoleculele din interstițiu și procentajul apei libere din acest sector nu au putut fi determinate cu precizie. De asemenea, nu se cunoaște cu certitudine concentrația proteinelor în interstițiu: fiind echivalată cu valoarea acestora din limfa pulmonară, este de aproximativ 2/3 din concentrația proteinelor plasmatică. Se poate deci, aprecia presiunea coloidosmotică interstițială între 5—15 cmH<sub>2</sub>O.

Miscările apei și soluțiilor se fac prin două mecanisme diferite:

1) convecția — transportul de masă, activ, orientat și rapid, de-a lungul unui gradient de presiune, a cărui valoare este egală cu pătratul suprafeței de schimb;

2) difuziunea — transport pasiv, lent, legat de agitația termică moleculară, orientat în lungul unui gradient de concentrație și proporțional cu suprafața de schimb.

Forțele implicate în aceste procese de transfer sunt:

— diferențele de presiune hidrostatică, care creează debite convective de apă și de soluții și

— diferențele de concentrații, care creează gradientele de presiune osmotică și antrenează simultan un debit difuzional lent de soluții și un debit convectiv rapid de solvenți în direcții opuse celor precedente. Se pare că:

a) nu există diferențe între presiunea hidrostatică și cea coloidosmotică. Astfel, debitele de lichid create prin gradientele de presiune osmotică sunt, ca și debitele create prin gradientele de presiune hidrostatică, debite convective, și nu difuzionale (Fig. 263).

Prin analogia dintre cinetica moleculară a gazelor și soluțiilor, se sugerează că moleculele din soluții bombardează suprafețele sau membranele, creând o presiune pozitivă soluției și o presiune negativă sol-

ventului, care atrage hidrodinamica fluidului situat de cealaltă parte a membranelor;

b) legea Van t'Hoff, referitoare la concentrațiile și presiunea osmotică în soluțiile micromoleculare diluate, nu se aplică pentru soluții macromoleculare, cum sunt plasma și lichidul interstițial, deoarece, în soluțiile macromoleculare relativ concentrate, presiunea coloidosmotică depinde mai mult de concentrația masică decât de concentrația moleculară.

Acest comportament particular al macromoleculelor se întâlnește în cazul când acestea nu formează soluții adevărate, ci se comportă mai curând ca geluri hidratate în prezența apei, reducând proporția apei libere și concentrând soluțiile. Astfel, 1 g de albumină este capabil să fixeze 1/3 g apă, iar dispersiile coloidale sunt capabile să atragă apa soluțiilor electrolitice cu concentrație moleculară de sute de ori mai mare decât ele. Macromoleculele sunt, de asemenea, capabile să dizolve ioni în soluții și să coboare presiunea osmotică dezvoltată efectiv de o soluție electrolitică. Din aceste considerente, este dificil să se calculeze fără risc de eroare presiunea coloidosmotică exercitată de către plasmă;

c) valorile presiunii coloidosmotice obținute prin măsurători directe se raportează la presiunea exercitată asupra unei membrane semipermeabile ideale, permeabilă la apă și impermeabilă la soluții, fără a le lăsa să treacă.

Membranele biologice nu sunt membrane semipermeabile perfecte, întrucât ele lasă să treacă o parte din macromolecule, cu greutate moleculară mică.

Diferențele de presiune hidrostatică și de concentrație, de o parte și de alta a peretelui capilarului pulmonar, stau la originea a două fenomene diferite de transfer:

• filtrarea — proces de transfer convectiv net de lichid și soluții, puțin important;

• difuziunea — proces de schimb bidirecțional de apă și soluții.

Filtrarea transcapilară. La starea de echilibru, fluxul net de apă și de soluții care traversează peretele vaselor pulmonare prin filtrare este minim (mai mic de 0,1% din debitul plasmatic pulmonar și câteva mg de proteine pe minut).

Apă și proteinele filtrate la capătul arterial al vaselor alveolare sunt redate, în parte, la nivelul capătului venos și, în parte, de limfatice, al căror debit foarte scăzut este de ordinul 0,5 l/zi.

În timpul edemului pulmonar, prin supraîncărcare lichidiană sau din cardiopatiile stângi, debitul limfatic poate, pentru o scurtă perioadă de timp, să crească de 5—10 ori fără să limiteze formarea edemului.

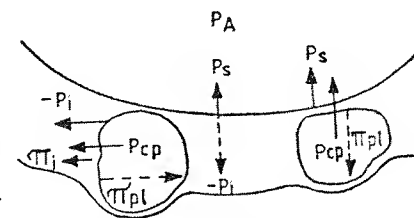


Fig. 263. Presiunile care influențează transferul de fluide între capilare, interstițiu și alveole. P, presiune hidrostatică.  $\pi$ , presiune coloidosmotică. A, alveolă. pl, plasmă. cp, capilar. i, interstițiu. Ps, presiune dezvoltată de către forțele de suprafață ale filmului endoalveolar.



*Edemul pulmonar* este o acumulare de lichid de origine plasmatică în plămân, la nivelul interstițiului sau în alveole.

Circumstanțele patogenetice le deosebesc în edeme lezionale și hemodinamice.

Edemele lezionale se datoresc distrugerii peretelui alveolo-capilar, cel mai frecvent de cauză virală sau toxică. În aceste situații are loc o trecere directă spre alveole a plasmă bogate în proteine, în special în fibrină, fără variații ale presiunii capilare.

Edemele hemodinamice se produc prin exagerarea proceselor fiziologice normale de filtrare a plasmă. Ele pot să apară prin:

a) creșterea presiunii hidrostatice capilare; ultrastructura membranei alveolo-capilare nu este modificată, diametrul joncțiunilor intercelulare rămâne neschimbat, iar lichidul de edem filtrat este sărac în proteine și nu conține fibrină;

b) scăderea presiunii coloidosmotice a plasmă și

c) prin scăderea presiunii lichidului interstițial (de exemplu, după evacuarea rapidă a revărsatelor pleurale).

Procesul de filtrare spre alveole este limitat atât de dimensiunile reduse ale joncțiunilor dintre celulele epiteliale, cât și de echilibrul presiional dintre alveole, interstițiu și capilare.

Lichidul filtrat invadează alveolele doar atunci când presiunea capilară crește peste 25—30 mmHg și când posibilitățile de drenaj limfatic mediastinal sunt depășite. Totodată, are loc și o colabare a alveolelor, deoarece, prin comprimarea surfactantului, raza de curbură a interfeței aer/lichid scade și se accentuează depresiunea realizată prin forțele de suprafață.

Proportional cu acumulările de lichid crește și greutatea plămânului. Astfel, edemul din stadiul inițial sporește greutatea organului cu 5—8%, pentru ca, la momentul apariției invaziei alveolare, greutatea să crească cu 35%, iar acumularea de lichid în regiunile bazale să fie urmată de creșteri cu 60%.

Transferul de lichid în plămân poate fi apreciat prin măsurarea spațiului de difuziune al apei extravasculare (SDAE) printr-o dublă diluție de trăsori.

Principiul metodei constă în injectarea la intrarea în circulația pulmonară a unui traser vascular legat de o proteină sau de hematină și al unui traser care poate difuza foarte rapid în spațiul de distribuție al apei (de exemplu,  $^{125}\text{I}$ -iodantipirină), urmată de compararea cu un eșantion de sânge arterial periferic. Analiza curbelor de concentrație a trasorilor în funcție de timp, în sângele arterial, permite calcularea debitului cardiac și a timpului mediu de tranzit al celor doi trăsori. Timpul mediu de tranzit este direct proporțional cu volumele în care se găsesc distribuți trăsorii.

Schimburi prin difuziune. În condițiile obișnuite, transferul de apă și soluții prin filtrare este redus; un loc mai important îl ocupă în economia plămânului schimburile bidirecționale, prin difuziune, între secțiunile intra- și extravasculare. Schimburile dinspre alveolă spre capilare

sunt mai puțin importante în condiții normale, ele se manifestă evident când alveolele sunt pline cu lichid de transudat sau, în toxicologie și farmacologie, pentru aprecierea permeabilității epitelului alveolar la diferite molecule.

Permeabilitatea membranei pentru diferite soluții micromoleculare este de 10—100 de ori mai mică față de cea a endoteliului vascular, deci rezistență la procesul de transfer opun epitelul alveolar (90%) și mai puțin endoteliul (10%).

La nivelul epitelului alveolar este posibilă totuși absorbția rapidă a unui mare număr de micromolecule (uree, manitol, sucroză), precum și antibiotice. Comparativ cu epitelul tubului digestiv, cel de la nivel alveolar are o viteză de absorbție de 10—20 de ori mai mare.

*Transferul de ioni prin membrana alveolo-capilară* se realizează atât prin mecanisme pasive, cât și active.

Aprecierile asupra transportului pasiv al ionilor sunt contradictorii. Se pare că acesta s-ar produce prin difuziune, la nivelul joncțiunilor celulare, asemănător cu transferul de la nivelul muscular.

Pentru transportul activ s-au efectuat studii pe plămânul de broască, urmărind fluxul unidirecțional prin tehnica de scurtcircuit. Deși există un flux unidirecțional de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$  și apă, există o mișcare a  $\text{Cl}^-$  și a halogenilor către alveole, ceea ce sugerează o secreție activă, precum și existența unei pompe de  $\text{Cl}^-$  în celulele alveolare.

*Transferul de macromolecule* dinspre alveole spre sânge sau limfă se face lent, tot prin vezicule de pinocitoză. Procesul se desfășoară mai rapid pentru proteinele naturale, albumină, tiroxină sau imunoglobuline, comparativ cu cele sintetice.

## 8.6. TRANSPORTUL SANGUIN AL GAZELOR RESPIRATORII

Pentru asigurarea proceselor de oxido-reducere celulară și menținerea echilibrului acido-bazic, circulația sanguină asigură transportul celor două gaze respiratorii.

Desfășurarea la parametri eficienți a reacțiilor de oxido-reducere necesită un aport, la nivel tisular, de 1—3 l  $\text{O}_2$ /min, din care se consumă 25—80% (coeficient de extracție a  $\text{O}_2$  la nivel tisular).

$\text{CO}_2$  rezultat din reacțiile metabolice, eliberat în cantitate de aproximativ 200 ml  $\text{CO}_2$ /min (coeficient respirator 0,8), necesită o eliminare promptă, pentru menținerea echilibrului acido-bazic al organismului.

Transportul sanguin, în sensuri diferite, al celor două gaze respiratorii reclamă o serie de condiții, satisfăcute de organismul în regim normal de funcționare. Astfel, este necesară fixarea la nivelul capilarelor pulmonare a unei cantități mari de  $\text{O}_2$  alveolar, acest fapt fiind posibil numai printr-o combinație chimică rapidă cu un transportor. Legătura cu transportorul trebuie să îngăduie o reversibilitate rapidă a reacției, pentru ca la nivel tisular să permită eliberarea ușoară a  $\text{O}_2$ . Economia

organismului justifică alegerea aceluiași transportor care la nivel tisular va capta  $\text{CO}_2$  produs, realizându-se un transport cuplat și interdependent al celor două gaze, eliberarea unuia favorizând legarea celuilalt (efecte Bohr și Haldane).

Datorită proprietăților fizico-chimice, hemoglobina constituie transportorul ideal (vezi fenomenul Hamburger direct și indirect).

### 8.6.1. TRANSPORTUL SANGUIN AL OXIGENULUI

Oxigenul din sânge se găsește dizolvat și combinat cu Hb, ambele forme fiind dependente de presiunea parțială a  $\text{O}_2$  din sângele arterial ( $\text{PaO}_2$ ), care are valori puțin mai scăzute față de cea din aerul alveolar ( $\text{PAO}_2$ ), cu care în mod normal se echilibrează aproape perfect la subiecții tineri.

$\text{PaO}_2$  scade odată cu vârsta; astfel, la 20—40 de ani valorile sunt de aproximativ 92 mmHg, la 40—60 de ani de 84 mmHg, pentru ca după 70 de ani aceste valori să nu depășească 76 mmHg.

Dependența valorilor  $\text{PaO}_2$  în funcție de  $\text{PAO}_2$  se poate constata prin modificarea concentrației  $\text{O}_2$  în aerul inspirat, urmată de măsurători ale  $\text{PAO}_2$ .

Astfel, dacă se inspiră  $\text{O}_2$  pur la presiunea de 1 atm în sângele arterial,  $\text{PaO}_2$  va fi:

$$760 - (\text{PH}_2\text{O} + \text{PCO}_2) = 760 - (47 + 40) = 673$$

Limita inferioară a valorii va fi însă, datorită imperfecțiunii plămânului, de 560 mmHg.

Valorile  $\text{PaO}_2$  sunt strict dependente de ventilație, ele putând fi interpretate numai în corelație cu  $\text{PaCO}_2$ . Astfel,  $\text{PaO}_2$  normală asociată cu hipocapnie (consecutivă unei hiperventilații) are semnificația unei hipoxemii.

În sângele venos, presiunea parțială a  $\text{O}_2$  ( $\text{PvO}_2$ ) variază în funcție de organ și de intensitatea metabolismului, fiind egală cu presiunea  $\text{O}_2$  din țesutul interstițial.

În artera pulmonară,  $\text{PvO}_2$  (din sângele venos amestecat) este în repaus de 40 mmHg, cu valori mai scăzute în timpul efortului muscular.

#### 8.6.1.1. Forma solubilă a $\text{O}_2$

Cantitativ, forma solvită a  $\text{O}_2$  din sânge este aproape neglijabilă și depinde de  $\text{PO}_2$  printr-o relație de liniaritate.

Sângele arterial conține numai 0,3 ml  $\text{O}_2$  la 100 ml sânge, în condițiile unei presiuni parțiale de 100 mmHg (coeficient de solubilitate alfa).

Cantitatea de  $\text{O}_2$  dizolvată poate să ajungă la 2 ml  $\text{O}_2$ /100 ml sânge, dacă se respiră  $\text{O}_2$  pur, și chiar 4—6 ml în atmosferă hiperbară de  $\text{O}_2$ . În aceste condiții, scăderea cantității de Hb ar putea fi suplinită, dar pentru un foarte scurt timp, datorită efectelor toxice pe care le dezvoltă pre-

siunile crescute ale  $\text{O}_2$ . Astfel, în condițiile unei atmosfere prea bogate în  $\text{O}_2$ , există două riscuri: de autooxidare exotermică a moleculelor organice și de formare de radicali liberi, pentru care organismul dezvoltă mecanisme de apărare.

Autooxidarea este un fenomen care, în condiții obișnuite, este limitat de prezența unor sisteme reducătoare la nivel celular, dar se amplifică mult atunci când concentrația de  $\text{O}_2$  crește.

Toxicitatea  $\text{O}_2$  rezultă mai ales din capacitatea sa de a forma radicali liberi (ai unor grupe de atomi care au unul sau mai mulți electroni liberi și care schimbă proprietățile fizice și chimice ale moleculelor, transformându-le în elemente instabile, cu reactivitate foarte mare).

Radicalii liberi sunt intermediari care apar normal în cursul a numeroase reacții biochimice, dar, în condițiile atmosferei bogate în  $\text{O}_2$ , concentrația lor crește considerabil. Toate moleculele biologice pot da naștere la radicali liberi, dar apa îi formează în mod special ( $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^\bullet$ ,  $\text{OH}^\bullet$ ). Radicalii liberi derivați din apă reacționează imediat fie între ei (formând  $\text{H}_2\text{O}_2$ ), fie cu  $\text{O}_2$  (formând radicalul  $\text{HO}_2^\bullet$ ).  $\text{O}_2$  poate să se prezinte sub formă de superoxid de  $\text{O}_2^\bullet$ . Sub această formă, el poate să reacționeze cu radicali liberi inofensivi, cum este  $\text{H}^\bullet$  și să formeze  $\text{H}_2\text{O}_2$ , dar în special  $\text{HO}_2^\bullet$  sau  $\text{O}^\bullet$ , care sunt mult mai toxici, sau să producă peroxidarea radicalilor organici liberi (fig. 264).

Toxicitatea superoxidului este mult atenuată prin reducerea la  $\text{H}_2\text{O}_2$  cu ajutorul unei enzime numite superoxid dismutază. După una sau

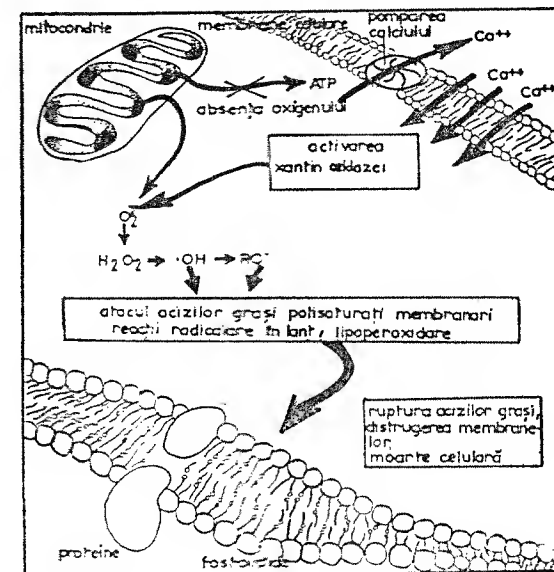


Fig. 264. Efectele radicalilor liberi asupra membranei celulare.

mai multe reacții secundare, radicalii liberi produc molecule stabile, dar cu deviații metabolice, cum ar fi, de exemplu, inactivarea unor proteine enzimactice sau leziuni mutagene ale ADN.

Organismele vii, puse permanent în fața oxidărilor spontane și formării de radicali liberi, și-au dezvoltat o serie de mecanisme defensive, cu perfecționare continuă în cursul evoluției onto- și filogenetice.

#### 8.6.1.2. Forma combinată a $O_2$

În condiții fiziologice, cantitatea de  $O_2$  transportată sub formă de combinație cu Hb este de aproximativ 70 de ori mai mare decât forma dizolvată fizic în plasmă.

Hemoglobina este o hemoproteină cu funcție de transportor. Este o enzimă alosterică cu greutate moleculară de 64 500. Prezintă numeroase situsuri receptoare specifice, care pot să fixeze reversibil, în funcție de concentrația în mediu, diferiți liganzi, care sunt, în același timp, și efectori alosterici ce interacționează unii cu alții. Fiecare din acești efectori ( $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $H^+$ , ATP) este capabil să modifice conformația proteinei și, în consecință, să-i schimbe afinitatea pentru alți liganzi, în special pentru  $O_2$  și  $CO_2$ .

Hemoglobina este formată din patru catene polipeptidice, dintre care două lanțuri alfa și două lanțuri beta, conținând 141 și, respectiv, 146 de aminoacizi, purtând fiecare câte un atom de Fe în centrul unui nucleu porfirinic. Extremitățile N-terminale ale celor patru lanțuri sunt reprezentate de valină, iar extremitățile C-terminale de arginină, pentru lanțurile alfa, și de histidină, pentru lanțurile beta. Acidul aminat care precedă extremitatea C-terminală este o tirozină, numită și „buton de presiune”, care joacă un rol fundamental în funcționarea moleculei.

Structura secundară a lanțurilor presupune existența a opt segmente helicoidale formate din 7 și 21 de aminoacizi, notate cu litere de la A la H (fig. 265), și din segmente fără structură helicoidală, notate cu NA și GH.

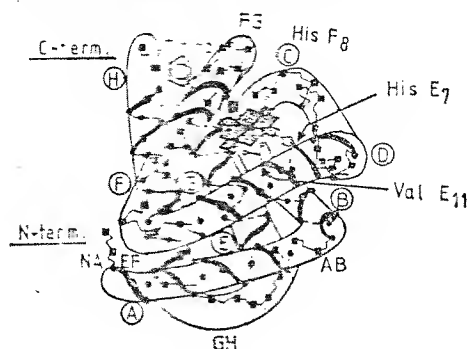


Fig. 265. Lanțul  $\beta$  al hemoglobinei.

Structura terțiară a moleculei este caracterizată prin încolăcirea lanțurilor într-o configurație specifică, cu radicali ionizați către exterior și radicali apolari spre interiorul lanțului. Unele replieri determină cavități sau pungi hidrofobe, din care una, cuprinsă între helixurile F, G și H, adăpostește tirozina („butonul de presiune”), iar alta, formată de heli-

xurile E, F, C, adăpostește hemul fixat de atomii de globină prin legături Van der Waals.

Poziția atomului de Fe în raport cu planul hemului are implicații funcționale deosebite. În forma redusă (neoxigenată), Fe prezintă cinci legături covalente sau coordinative, cu patru atomi de N din nucleul tetrapirolic, și o legătură covalentă, cu N din nucleul imidazol al histidinei F<sub>8</sub>. În această formă (pentacoordonată), spinul electronic este crescut, iar diametrul atomului de Fe (0,436 nm) este mai mare decât diametrul spațiului central al nucleului tetrapirolic, care este de 0,402 nm. Rezultă că atomul de fier se plasează pasiv în spatele planului hemului, la o distanță de 0,083 nm.

Într-o poziție opusă legăturii cu histidina F<sub>8</sub> se găsesc His E<sub>7</sub> și Val E<sub>11</sub>. Acestea joacă un rol important în limitarea accesului spre cavitățile hemului; prin reducerea volumului cavității respective se explică reversibilitatea legăturii Fe-oxigen. Ca dovadă a acestui fapt, s-a demonstrat că porfirinele izolate fixează  $O_2$  ireversibil, prin formarea de complexe oxigenate stabile, în punte, între doi atomi de fier. Atunci când ligandul ( $O_2$  sau CO) se fixează pe a 6-a valență a Fe, atomul devine hexacoordonat, formă în care spinul său electronic coboară, diametrul scade, iar atomul se poate plasa în planul nucleului tetrapirolic.

Structura cuaternară se caracterizează prin zone de acroșare între cele patru lanțuri.

Legăturile stabilite între alfa<sub>1</sub> și beta<sub>2</sub>, pe de o parte, și alfa<sub>2</sub> și beta<sub>1</sub>, pe de altă parte, sunt mobile și intervin în schimbările conformației moleculare. Compoziția lor în acizi aminați este specifică și fixă pentru o anumită specie: orice variație a unui acid aminat printr-un proces mutagen duce la alterări funcționale.

Dimpotrivă, legăturile între lanțurile alfa<sub>1</sub>/beta<sub>1</sub> și alfa<sub>2</sub>/beta<sub>2</sub> sunt fixe. Acizii aminați din aceste zone sunt variabili la diferite tipuri de hemoglobină, iar eventualele mutații au efecte mai puțin importante privind funcționarea moleculei.

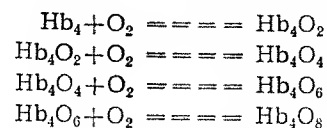
Molecula de hemoglobină poate exista sub două forme în echilibru una cu alta, și anume: forma redusă (R) și forma oxigenată (O); proporția dintre cele două forme depinde de concentrația liganzilor în mediu.

În molecula de hemoglobină funcțională, Fe este menținut în stare feroasă, singura capabilă să fixeze labil  $O_2$ . Acest fapt este posibil datorită energiei furnizate prin ciclul pentozic, catalizat prin C<sub>3</sub>-P dehidrogenază și methemoglobin reductază prin intermediul NADP. Deficitul congenital de methemoglobin reductază face incapabilă hemoglobina să-și exercite funcția de transportor de  $O_2$ .

Hemoglobina satisface toate cerințele unei fixări și cedări prompte și ale unui transport economic.

Gazul respirator este fixat cu ușurință (reacție de oxigenare) și cedat la fel de ușor atunci când presiunea sa parțială este mai scăzută în mediul înconjurător. Reacția se desfășoară rapid (mai puțin de 0,1 s) și nu necesită prezența unor sisteme enzimactice.

Fixarea și eliberarea de  $O_2$  pe molecula de Hb nu se face simultan pentru toți cei patru atomi de fier ai moleculei, ci succesiv, putând fi astfel reprezentată:



Combinarea  $O_2$  cu primul hem crește afinitatea celui de-al doilea pentru  $O_2$  ș.a.m.d., astfel încât al patrulea hem are o afinitate de 125 de ori mai mare comparativ cu primul. Saturația în  $O_2$  se face gradat, mai întâi combinându-se cu  $O_2$  primul hem de la toate moleculele de Hb, apoi complet hemul al doilea ș.a.m.d. Hemoglobina combinată cu  $O_2$  poartă denumirea de oxihemoglobină, iar Hb care a cedat  $O_2$  devine Hb redusă.

Concentrația sanguină a hemoglobinei variază între 13—16 g/dl. S-a constatat că 1 mol Hb poate să fixeze de 4 ori mai mult  $O_2$  molar (1 mol  $O_2=22,4$  l), reprezentând puterea de oxigenare a Hb (PO):

$$PO = \frac{4 \times 22,4}{64 \times 500} = 1,39 \text{ ml } O_2$$

La fumători, cantitatea fixată variază în jur de 1,20—1,25 ml  $O_2$ , deoarece o parte din atomii de Fe sunt legați cu oxidul de carbon. Poluarea urbană zilnică cu oxid de carbon scade capacitatea de fixare a Hb în  $O_2$ , chiar și la nefumători, până la 1,30 ml  $O_2$ , valoarea de 1,39 fiind considerată ideală (teoretică).

Capacitatea de oxigenare (C.O.) reprezintă volumul maxim de  $O_2$  (STPD) care se poate combina cu Hb; ea depinde, pe de o parte, de cantitatea de Hb aptă din punct de vedere chimic să fixeze  $O_2$  și, pe de altă parte, de o serie de factori care pot influența afinitatea Hb pentru  $O_2$ .

Dacă se consideră valoarea medie a cantității de Hb din sânge de 15 g, atunci:

$$C.O. = 15 \times PO \text{ (1,39)} = 20,85$$

Variații se admit atât datorită variațiilor cantității de Hb (anemie), cât și PO (formare de methemoglobină sau de HbCO), fiind cuprinse, după diverși autori, între 20,1—20,8.

Raportul care se stabilește între cantitatea de  $O_2$  combinată cu Hb și capacitatea de oxigenare (C.O.) definește *saturația în oxigen*, care este de 95—97% în sângele arterial și 75% în sângele venos.

Dacă se consideră C.O. de aproximativ 20 ml  $O_2$  pentru un sânge cu saturație 100%, atunci în sângele cu saturație de 97% cantitatea de  $O_2$  va fi de aproximativ 19,8 ml  $O_2$ /100 ml sânge, din care 19,5 legat de Hb și 0,3 dizolvat fizic în plasmă. Pentru sângele venos, cantitatea de  $O_2$  va fi de aproximativ 15,2 ml la 100 ml sânge, diferența de 4,6 ml  $O_2$  reprezentând *diferența arterio-venoasă* (DAV=4—5 ml).

Valorile sunt dependente atât de debitul cardiac, cât și de metabolism, putându-se ajunge până la 15—16 ml în timpul efortului muscular.

Țesuturile beneficiază de o anumită cantitate de oxigen în unitatea de timp, pe care o putem denumi *debit sanguin de  $O_2$*  sau *transport arterial de  $O_2$*  ( $\dot{V}aO_2$ ) și care este variabilă în funcție de vascularizația teritoriului și cantitatea de  $O_2$  din sângele care îl irigă. Mărimea acestui parametru rezultă din produsul dintre debitul cardiac și concentrația oxigenului ( $O_2$ ) în sângele arterial și este de aproximativ 1 200 ml/min în repaus

$$\dot{V}aO_2 = \dot{Q} \cdot CaO_2$$

în care  $\dot{Q}$ =debitul cardiac și  $CaO_2$ =concentrația  $O_2$  în sângele arterial.

La nivelul țesuturilor nu se consumă întreaga cantitate de  $O_2$  adusă prin sângele arterial. Cantitatea de  $O_2$  care nu a fost consumată la nivel tisular și care se reîntoarce pe calea circulației venoase la inima dreaptă constituie *debitul venos de  $O_2$*  ( $\dot{V}vO_2$ ). Valoarea sa este de aproximativ 1 000 ml/min.  $\dot{V}vO_2 = \dot{Q} \cdot CvO_2$  (unde  $CvO_2$  este concentrația oxigenului în sângele venos).

Diferența care se stabilește între debitul de  $O_2$  arterial și venos reprezintă consumul de  $O_2$  al țesuturilor.

$$\dot{V}O_2 = \dot{V}aO_2 - \dot{V}vO_2 = \dot{Q}(CaO_2 - CvO_2) \text{ sau}$$

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q} \cdot DAV \text{ (ecuația Fick)}$$

în care  $\dot{V}aO_2$ =debitul arterial în  $O_2$ ;  $\dot{V}vO_2$ =debitul venos în  $O_2$ .

Afinitatea Hb pentru  $O_2$ . Curba de disociere a Hb (CDO). Relația dintre  $PO_2$  și cantitatea de  $O_2$  dizolvată se înscrie grafic sub forma unei drepte, arătând astfel fenomenul simplu, de dizolvare a gazului. Relația între  $PO_2$  și  $O_2$  combinat se înscrie ca o curbă sigmoidă, denumită *curbă de disociere a Hb* (Barcroft). Afinitatea Hb pentru  $O_2$  este redusă la valori mici ale  $PO_2$  și crește pe măsură ce aceasta se saturează,  $P_{50}$  exprimând  $PO_2$  în momentul în care saturația este de 50%. La om, această presiune este de 26,5 mmHg pentru HbA și de 16 pentru Hb fetală.

Forma curbei de disociere ilustrează capacitatea Hb de a-și îndeplini rolul de transportor în funcție de nevoile metabolice și în special posibilitatea sa de a fixa maximum de  $O_2$  la nivelul membranei alveolo-capilare și de care se debarasează în momentul contactului cu celula beneficiară (fig. 266).

Afinitatea Hb pentru oxigen este exprimată prin coeficientul de solubilitate aparentă sau de afinitate ( $\beta$ ), care arată volumul de  $O_2$  fixat pe 1 ml de sânge și pe mmHg  $PO_2$ , în condițiile unei concentrații normale de Hb. Acest coeficient include și combinațiile chimice din sânge ale oxigenului.

Valorile consumului de  $O_2$  la nivel tisular variază în repaus (240 ml/min), față de condițiile de efort (5 l/min).

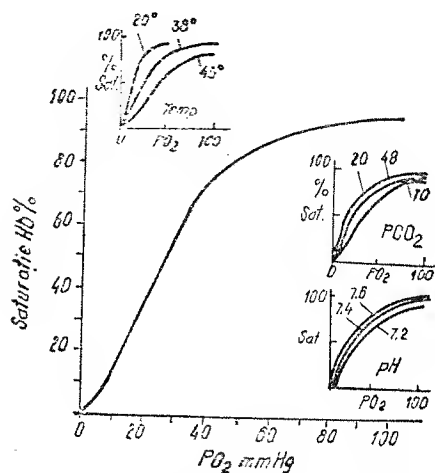


Fig. 266. Curba de disociere a hemoglobinei.

nici. Fixarea se poate face pe situsuri specifice sau competitive pe situsuri comune. Fiecare ligand se comportă ca un efector alosteric, contribuind la stabilizarea formei dezoxi a moleculei de Hb, reducând afinitatea ei fie pentru  $O_2$ , fie pentru alți liganzi.

Interacțiunea dintre ioni de  $O_2$  și  $H^+$  la nivelul moleculei de Hb este cunoscută sub denumirea de efect Bohr.

Fixarea succesivă a moleculelor de  $O_2$  la nivelul fiecărui lanț din molecula de Hb favorizează accesul unor noi molecule de  $O_2$ , crescând afinitatea pentru acest ligand.

Rezultă că  $O_2$  este efector alosteric al propriei sale fixări.

Inițial are loc o deplasare a atomului de Fe cu 0,083 nm. Acesta, prin fixarea unei molecule de  $O_2$ , își scade diametrul cu 0,033 nm.  $O_2$  se plasează în planul moleculei de hem, antrenând cu el His  $F_8$  la care se găsește conectat helixul F. Helixul F se va deplasa astfel, datorită legăturii rigide pe care o are cu His  $F_8$ , spre centrul lanțului.

Se produce o mișcare de levier, care amplifică deplasarea, producându-se rotirea segmentului FG și îngustarea cavității tirozină — buton de presiune (Fig. 267) care este expulzată, antrenând cu ea extremitatea C-terminală. Se pro-

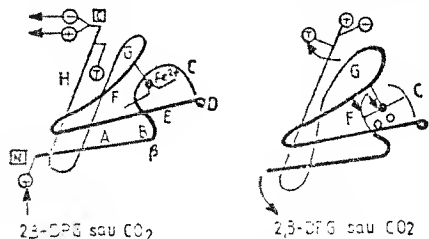


Fig. 267. Legarea atomului de  $O_2$  la atomul de Fe din molecula de hemoglobină (vezi textul).

Pentru un anumit nivel metabolic, deci pentru  $\dot{V}O_2$  constant, debitul cardiac și DAV sunt parametri care variază în sens invers, după o curbă hiperbolică. Astfel, în cazul unei scăderi a debitului cardiac (șoc, insuficiență cardiacă), DAV crește foarte mult, putând atinge valori de 6—12 ml. Diminutivă, în timpul efortului muscular, nevoia de  $O_2$  este acoperită atât prin creșterea debitului cardiac, cât și a DAV, precum și printr-o creștere a ventilației cu până la 20 de ori valoarea normală.

Efectul pH-ului eritrocitar asupra curbei de disociere a hemoglobinei. Molecula de Hb poate să fixeze sau să elibereze, în afară de  $O_2$ ,  $CO_2$ , NO, și alți liganzi, cum ar fi: CO,  $H^+$  și fosfați anorganici.

duce ruperea punților saline între lanțurile alfa și eliberarea protonilor de  $H^+$ , numiți și protoni Bohr. Același mecanism are loc și la nivelul lanțurilor 2 alfa.

Din acest moment sunt distruse punțile între lanțurile alfa. Lanțurile alfa, și alfa<sub>2</sub>, se îndepărtează cu aproximativ 0,1 nm și se rup legăturile între  $\alpha$  și  $\beta$ , fără formarea de protoni Bohr.

Lanțurile  $\alpha$  se vor apropia cu 0,65 nm, vor închide cavitatea centrală și va urma expulzarea 2,3-DPG. În acest fel, molecula de Hb trece de la forma dezoxi la forma oxigenată (mecanismul modificării alosterice).

Conceput astfel, efectul Bohr poate fi definit sub două aspecte:

a) efectul Bohr constă în eliberarea  $H^+$  în timpul reacției de oxigenare a hemoglobinei. El se produce în cazul fixării  $O_2$ , CO sau NO pe Fe, dar și în cazul formării de metemoglobină prin oxidare. Invers, hemoglobina în forma dezoxi captează  $H^+$  atunci când are loc eliberarea de  $O_2$  și constituie un tampon mai bun ca  $HbO_2$ ;

b) efectul Bohr poate fi definit și ca schimbare a afinității hemoglobinei pentru  $O_2$  în timpul variațiilor de pH ale mediului. Acidoza crește  $P_{50}$  prin consolidarea punților saline, cu stabilizarea formei dezoxi și deviere spre dreapta a curbei de disociere; alcaloza are efecte inverse.  $P_{50}$  exprimă convențional afinitatea Hb pentru  $O_2$ , și anume  $PO_2$ , la care cantitatea de Hb aptă pentru a se combina cu  $O_2$  este semisaturată în condiții de temperatură (37°C) și pH (7,40).

Rolul fiziologic al efectului Bohr este dublu: favorizează eliberarea  $O_2$ , care are o presiune parțială crescută, datorită acumulării de metaboliți celulari acizi ( $CO_2$ , acid lactic) și, în același timp, tamponează  $H^+$  produși prin metabolism celular.

Influența temperaturii. Temperatura modifică  $P_{50}$  prin modificări ale activității ionice, dar și prin influența asupra pH:  $\Delta pH = a \cdot T^\circ C$ , unde  $a = 0,0147$  (coeficientul Rosenthal).

$P_{50}$  variază astfel de la 26 la 32 mmHg, între 37 și 41°C. În cursul hipotermiei provocate, din contră, eliberarea de  $O_2$  la nivelul țesuturilor poate fi scăzută (devierea spre dreapta a curbei de disociere a Hb în Fig. 268).

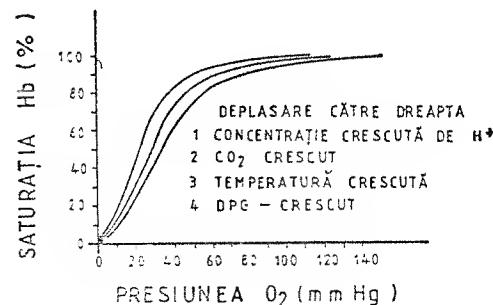
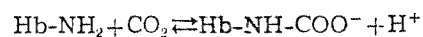


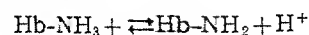
Fig. 268. Factori care influențează curba de disociere a hemoglobinei.

**Influența  $\text{CO}_2$  asupra CDO (curba de disociere a oxihemoglobinei).** Creșterea  $\text{PCO}_2$  produce o deplasare spre dreapta a curbei de disociere a hemoglobinei; acest efect se poate datora, pe de o parte, formării de  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , care va coborî în final pH-ul, fie fixării  $\text{CO}_2$  pe grupările aminice ale Hb, cu formare de carbamați ( $\text{Hb-NH-COO}^-$ ), efect specific ce are loc la un pH constant. Fixarea se face numai pe radicalii  $\text{NH}_2$ , nu și  $\text{NH}_3^+$ ,  $\text{H}^+$ .

Sinteza acestora depinde de  $\text{SaO}_2$ , de pH și de 2,3-DPG și nu este influențată de  $\text{PCO}_2$ . Astfel, alcaloza intensifică sinteza:



În felul acesta, pH-ul scăzut crește tendința de ionizare a radicalilor aminați, iar reacția de formare a carbamaților este limitată printr-o reacție ascendentă de disociere a  $\text{NH}_3$ :



Formarea de carbamați este însoțită, de asemenea, de formare de  $\text{H}^+$ .

S-a constatat că sinteza de carbamați este practic independentă de  $\text{PCO}_2$ , deoarece, cu cât  $\text{CO}_2$  este în concentrație mai mare, cu atât pH este mai scăzut, iar radicalii aminați care ionizează limitează formarea de carbamați. Fixarea  $\text{CO}_2$  pe  $\text{HbO}_2$  se face numai la nivelul lanțurilor  $\alpha$ , deoarece lanțurile  $\beta$  sunt atât de apropiate, încât grupările N-terminale sunt în apropiere de carboxilul C-terminal de la lanțul  $\beta$  opus, ceea ce împiedică fixarea  $\text{CO}_2$ . În acest fel, formarea carbamatului pe lanțurile  $\beta$  se face numai prin desaturarea  $\text{HbO}_2$  (carbamați oxidabili). Astfel s-a explicat că sângele venos sărac în  $\text{O}_2$  se poate încărcă cu o cantitate apreciabilă de  $\text{CO}_2$ , produs prin metabolismul celular, fără ca  $\text{PCO}_2$  să varieze. În realitate, diferența de comportament între Hb și  $\text{HbO}_2$  în ceea ce privește legarea  $\text{CO}_2$  este atenuată de către 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerat).

Se poate spune că  $\text{CO}_2$  are următoarele efecte asupra curbei de disociere a Hb (fig. 269):

- a) un efect Bohr, prin formarea  $\text{CO}_2\text{H}_2$ ;
- b) un efect specific, mai puțin important, asemănător efectului Bohr, prin sinteza de carbamați, care stabilizează forma dezoxi a Hb;
- c) un efect anti-Bohr (efect Bossi-Bernardi).

La nivelul țesuturilor are loc, pe de o parte, eliberarea  $\text{O}_2$ , cu reconstituirea punților saline și captarea de către Hb a protonilor Bohr, și, pe de altă parte, fixarea  $\text{CO}_2$  cu formarea carbamaților, însoțită de eliberarea unei părți din protonii Bohr captați. La nivelul plămânului se produce secvența inversă a fenomenelor, când are loc fixarea  $\text{O}_2$ . În cazul acidozei există o competiție pentru fixarea pe Hb între  $\text{H}^+$  extrinseci și  $\text{H}^+$  proveniți din sinteza de carbamați. Deci, sinteza de carbamați are, pe de o parte, rolul de a favoriza transportul  $\text{CO}_2$  de la țesuturi la plămân, dar, pe de altă parte, prezintă dezavantajul că reduce la aproximativ jumătate efectul Bohr prin eliberarea de  $\text{H}^+$ .

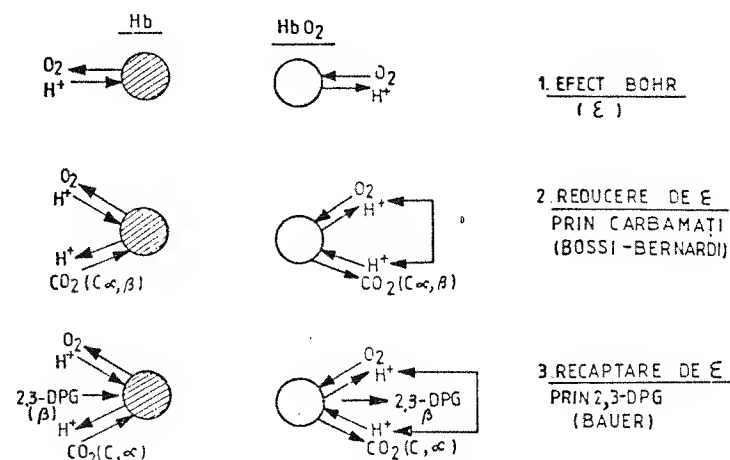


Fig. 269. Efectul Bohr.

**Influența 2,3-DPG asupra afinității hemoglobinei pentru  $\text{O}_2$  și  $\text{CO}_2$ .** 2,3-DPG este un metabolit specific glicolizei eritrocitare, sinteza sa fiind legată de o enzimă care se găsește exclusiv la nivelul hematiei (DPG mutaza).

2,3-DPG scade afinitatea pentru  $\text{O}_2$  a Hb printr-un dublu mecanism: pe de o parte, scade pH eritrocitar și se fixează la nivelul cavității centrale a lanțului  $\beta$  de la nivelul Hb-dezoxi, care este electropozitivă, fapt care îi stabilizează structura. Forma oxigenată a Hb, lipsită — așa cum s-a arătat anterior — de cavitățile centrale, nu fixează 2,3-DPG. Efectul 2,3-DPG asupra curbei de disociere apare chiar la variații foarte mici ale concentrației sale; pe de altă parte, 2,3-DPG intră în competiție cu  $\text{CO}_2$  pentru valina terminală din lanțurile  $\beta$  ale Hb reduce. În acest fel reduce la jumătate sinteza de carbamați care se formează prin desaturarea  $\text{HbO}_2$ . Deci,  $\beta$ -carbamații oxidabili sunt dependenți de prezența și concentrația 2,3-DPG. Aceasta reduce efectul anti-Bohr al  $\text{CO}_2$ . Mecanismele care controlează formarea de 2,3-DPG nu sunt suficient cunoscute, dar se cunosc o serie de factori favorizanți.

Astfel, sinteza 2,3-DPG este stimulată de alcaloză, de scăderea saturației în  $\text{O}_2$ , reducerea concentrației de Hb și, probabil, prin mecanism feed-back de scădere a concentrației sale în eritrocite. Concentrațiile crescute de 2,3-DPG în forma dezoxi a Hb cresc proporția formei legate a 2,3-DPG în detrimentul fracțiunii libere, ceea ce are ca urmare activarea DPG mutazei.

Se poate afirma că există o reală interacțiune între diferiții liganzi ai Hb, cu efecte evidente asupra curbei de disociere.

Ionii de  $\text{H}^+$ ,  $\text{CO}_2$  și 2,3-DPG interacționează atât între ei, cât și cu molecula de Hb, modificând în același timp transportul  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}^+$ .



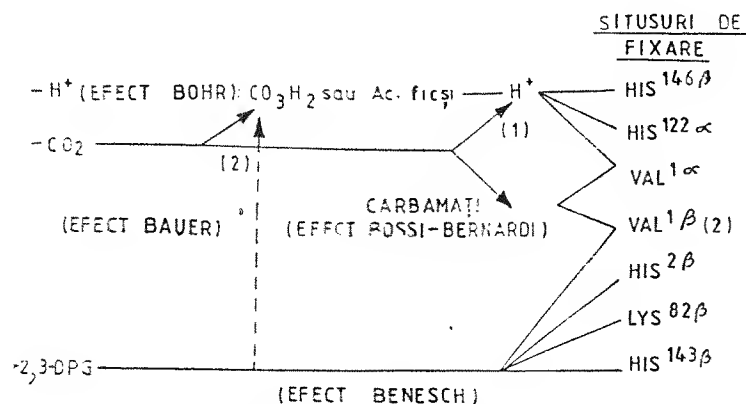


Fig. 271. Principalii factori care controlează  $P_{50}$  și interacțiunea lor.

Efectul asupra curbei de disociere este complex:  $P_{50}$  poate fi interpretată numai prin participarea simultană a pH, temperaturii,  $PCO_2$  și a 2,3-DPG (fig. 270).

Astfel,  $CO_2$  exercită efectul Bohr prin intermediul  $CO_2H_2$ , un efect specific, și un efect anti-Bohr; variațiile de temperatură modifică  $PO_2$  și produc, în consecință, modificări ionice de pH și  $PCO_2$ , 2,3-DPG deplasează la dreapta curba de disociere a Hb, prin scăderea pH intracelular. De asemenea, produce o scădere a sintezei de carbamați și a efectului anti-Bohr al  $CO_2$ .

Acidoza deplasează către dreapta curba de disociere (efect Bohr), ionizează radicalii aminați și scade sinteza de carbamați. De asemenea, pH-ul scăzut antrenează în timp foarte scurt o reducere a sintezei de 2,3-DPG, care tinde să readucă spre stânga curba de disociere. Alcaloza exercită efecte inverse.

Variațiile curbei de disociere a Hb au însemnate implicații funcționale. Astfel, deplasarea spre stânga ușurează captarea și stocarea  $O_2$ , iar deplasarea către dreapta favorizează eliberarea  $O_2$  spre țesuturi.

În cursul unui efort intens, are loc la nivel tisular o eliberare crescută de metaboliți acizi și de  $CO_2$ , odată cu creșterea temperaturii locale și a 2,3-DPG. În aceste condiții, deplasarea spre dreapta a curbei de disociere traduce o eliberare marcată a aportului de  $O_2$  necesar la o presiune crescută (fig. 271).

Deplasarea organismului la mari altitudini (peste 4000 m) este însoțită de o creștere a 2,3-DPG, datorită stării de desaturare în  $O_2$  și alcalozei respiratorii. Are loc o creștere a  $P_{50}$  cu 2—5 mmHg în 24 de ore.

Aceste manifestări coexistă cu celelalte mecanisme adaptative: hiperventilația și creșterea cantității de Hb.

În unele cazuri, transfuziile de sânge conservat pot produce, în câteva zile, distrugerea 2,3-DPG, urmată de deplasarea la stânga a curbei de disociere și de scăderea  $P_{50}$  până la 18 mmHg. Deși oxigenarea tisulară nu este ameliorată, deși cantitatea de  $O_2$  transportată spre țesuturi este mare,  $O_2$  rămâne legat de Hb.

**Influența CO.** Hemoglobina are o afinitate de 2—300 de ori mai mare pentru oxidul de carbon (CO) decât pentru  $O_2$ ;  $P_{50}$  pentru CO este de aproximativ 0,1 mmHg. O concentrație de 1% CO în aer este suficientă pentru ca jumătate din Hb să fie saturată în CO, deci inutilizabilă în transportul  $CO_2$ .

O aceeași reducere a concentrației  $O_2$  în sângele arterial este diferit suportată de organism dacă se datorește unei anemii sau unei intoxicații cu CO. Deși în ambele situații atât  $P_{50}$ , cât și  $PvO_2$  au valori foarte scăzute, eliberarea  $O_2$  spre țesuturi este împiedicată numai în cazul intoxicației cu CO. Astfel, în timp ce o anemie de 7,5 g Hb/dl sânge poate fi relativ ușor suportată, existența unei HbCO (carboxihemoglobină) în proporție de 50% este mortală.

### 8.6.1.3. Rezervele de $O_2$ ale organismului

Rezervele de  $O_2$  ale organismului sunt reduse, pe de o parte, pentru că este puțin solubil, iar, pe de altă parte, forma sa combinată se găsește în sectoare limitate (1000 ml în circulație și aproape 400 ml în plămân la CRF sau 900 ml la CPT). La nivelul mioglobinei se stochează numai 150—200 ml. Aceste mici rezerve nu pot să asigure însă nevoile organismului în apnee pentru mai mult de 4 minute în condiții de repaus. La începutul unui efort muscular, consumul de oxigen crește mai repede decât ventilația și debitul cardiac și se constituie astfel o datorie de  $O_2$ .

Variațiile ventilației influențează  $PaO_2$  și mai puțin  $PaCO_2$ . Limita de apnee la indivizii antrenați este de 2—4 minute, moment în care  $PaO_2$  este de aproximativ 30 mmHg, iar  $PaO_2$  este aproape egală cu  $PvO_2$ , respectiv cu 20 mmHg.

### 8.6.2. TRANSPORTUL SANGUIN AL BIOXIDULUI DE CARBON

$CO_2$  este principalul „deșeu” al metabolismului oxidativ, iar acidul carbonic format prin combinarea sa cu apa, principalul metabolit acid al organismului. Sistemul  $CO_2$ /bicarbonat este implicat major ca sistem tampon al acidității, în special în sectorul extracelular.

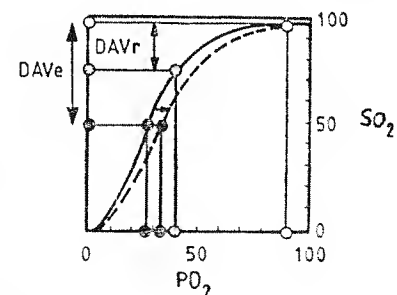


Fig. 271. Deplasarea spre dreapta a curbei de disociere a hemoglobinei în momentul eliberării  $O_2$  spre țesuturi, în timpul efortului muscular. DAVE, DAVr, diferența arterio-venoasă de expir și inspir.

CO<sub>2</sub> este prezent în sânge sub formă de: CO<sub>2</sub> dizolvat, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, bicarbonați și de CO<sub>2</sub> legat de Hb. Concentrația primelor trei forme este dependentă de PCO<sub>2</sub>. Presiunea CO<sub>2</sub> variază în mod normal în sângele arterial între 37—43 mmHg, fiind aproape egală cu presiunea alveolară a gazului (P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>):

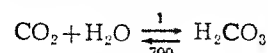
$$P_ACO_2 = PaCO_2 - 1 \text{ sau } 2 \text{ mmHg}$$

În sângele venos amestecat și la nivelul țesuturilor, presiunea CO<sub>2</sub> este de 43—48 mmHg în repaus. În timpul unui efort intens poate ajunge până la 70—90 mmHg, fără ca PaCO<sub>2</sub> să varieze, deoarece excesul este eliminat prompt la nivelul plămânilor.

### 8.6.2.1. Forma dizolvată a CO<sub>2</sub>

Forma dizolvată a CO<sub>2</sub> se găsește în cantitate redusă (3—5% din totalul de CO<sub>2</sub> în sângele arterial și valori puțin mai ridicate în sângele venos). Concentrația CO<sub>2</sub> dizolvat în sângele arterial normal este de 25 ml/l, fiind direct proporțională cu PCO<sub>2</sub> (legea Henry).

CO<sub>2</sub> dizolvat se găsește sub două forme: CO<sub>2</sub> gazos și H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, forma gazoasă fiind de aproape 700 de ori mai abundentă decât H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eliberează ușor și rapid mari cantități de H<sup>+</sup>; întrucât CO<sub>2</sub> dizolvat se găsește aproape în întregime sub formă gazoasă, rezultă că numai cantități mici de H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> vor disocia și vor elibera H<sup>+</sup>:



H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  $\xrightleftharpoons{1/1800}$  CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup> + H<sup>+</sup> (constanta de disociere a H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, la 37°C, este de 1/1800).

### 8.6.2.2. Forma combinată a CO<sub>2</sub>

CO<sub>2</sub> se găsește în stare combinată sub mai multe forme: bicarbonați, legat de proteine sau de hemoglobină (carbamați) și în combinații la nivelul oaselor (carbonați).

Hematiile au un rol esențial în transportul și metabolismul CO<sub>2</sub>, deoarece ele asigură, pe de o parte, sinteza unei mari cantități de bicarbonați iar, pe de altă parte, fixează pe Hb o cantitate mică de gaz carbonic (carbamați) cu importanță fiziologică deosebită (fig. 272).

Sinteza de carbamați și bicarbonați este cu atât mai importantă, cu cât Hb este mai desaturată (efect Haldane), ceea ce permite transportul cuplat al CO<sub>2</sub> și al O<sub>2</sub>, deoarece fixarea CO<sub>2</sub> este favorizată prin desaturarea Hb și, invers, eliberarea CO<sub>2</sub> este facilitată prin reoxigenarea Hb.

Bicarbonații, sisteme tampon care se găsesc din abundență atât intra-, cât și extracelular, se formează pornind fie de la CO<sub>2</sub> și H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> produși de către țesuturi, fie de la HbO<sub>2</sub> și Hb redusă și mai puțin prin proteinele din plasmă și fosfatul disodic, care sunt acizi mai puternici decât HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

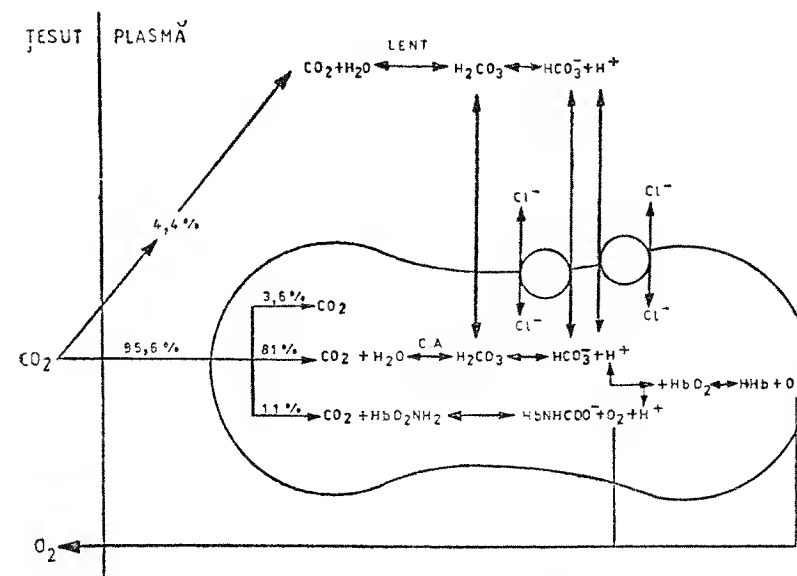
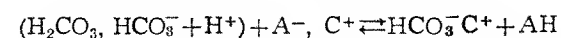


Fig. 272. Forme (dizolvată și combinată) de transport al CO<sub>2</sub> de la țesuturi la plămâni. C.A., anhidraza carbonică.

Fixarea H<sup>+</sup> pe Hb se face după următoarea reacție:



unde C<sup>+</sup> reprezintă Na<sup>+</sup> sau K<sup>+</sup>, iar A<sup>-</sup> = Hb sau eventual alte proteine.

Sinteza din hematie este mai rapidă și mai importantă decât sinteza la nivel plasmatic, deoarece, pe de o parte, Hb este în concentrație mai mare comparativ cu proteinele plasmatice și, pe de altă parte, anhidraza carbonică globulară este capabilă să accelereze de 2000 de ori viteza reacției preliminare: CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O  $\rightleftharpoons$  H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Sinteza de bicarbonați și, în consecință, puterea de sistem tampon a sângelui, depinde de concentrația Hb, dar, în același timp, și de gradul de desaturare în O<sub>2</sub>, astfel încât echilibrarea unei acidoze asociate cu anemie și hiperoxie este dificilă.

În funcție de intensitatea și rapiditatea sintezei de bicarbonați în hematie se creează un gradient de concentrație eritro-plasmatic al HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> care favorizează migrarea în plasmă a acestui ion.

Membrana hematice este mai permeabilă la anioni, față de cationi. În consecință, această pierdere de sarcini negative nu poate fi compensată în interiorul hematice decât printr-un influx de anioni plasmatici, dintre care Cl<sup>-</sup> este cel mai important până când sunt respectate condițiile echilibrului Gibbs-Donnan (fenomen de membrană Hamburger).

Astfel, aproape toată cantitatea de bicarbonați din sânge, incluzând și pe cei plasmatici, provine prin sinteză intraeritocitară. Bicarbonații rezultați se găsesc sub formă de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  în plasmă și de  $\text{CO}_3\text{HK}$  în hematii, cei plasmatici reprezentând rezerva alcalină (a se vedea fenomenul Hamburger la capitolul de sânge).

Formarea de  $\text{HCO}_3^-$  și  $\text{Cl}^-$  în celulă este însoțită de o creștere a osmolarității hematiei de la 3 la 4 mOsm/l de hematii, modificând presiunea osmotică de la 75 la 100 cmH<sub>2</sub>O. Ca urmare, volumul hematiei crește cu aproape 1% în capilarele sisternice.

Reacțiile descrise se derulează în sens invers atunci când sângele traversează plămânul. Cea mai mare parte a  $\text{CO}_2$  care este eliminat în aerul alveolar provine din bicarbonați, iar restul, din  $\text{CO}_2$  dizolvat sau legat de Hb.

În sânge,  $\text{CO}_2$  se găsește și sub formă de carbamați. Concentrația acestei forme variază în sângele arterial (0,4 mmol/l) față de sângele venos (0,6 mmol/l în repaus și 1,2 mmol/l în cazul desaturării complete).

Radicalii carbamați se formează prin fixarea directă a  $\text{CO}_2$  molecular la nivelul terminației  $\text{NH}_2$  a lanțului de Hb și de proteinele plasmactice:  $\text{Hb-NH-COO}^-$ , cu eliberarea unei cantități însemnate de  $\text{H}^+$  (1,5 mmol  $\text{H}^+$  pentru fiecare mmol de  $\text{CO}_2$  fixat).

Sinteza acestor compuși este direct proporțională cu pH și cu gradul de desaturare și este scăzută de către 2,3-DPG, fiind independentă de  $\text{PCO}_2$ .

#### 8.6.2.3. Curba de disociere a $\text{CO}_2$ sanguin

Reprezintă rezultanta curbelor pentru cele patru forme de transport al  $\text{CO}_2$  și prezintă o serie de caracteristici. Astfel, curba nu atinge un platou; conținutul sângelui în  $\text{CO}_2$  crește pe măsură ce crește  $\text{PCO}_2$  în sânge. Disocierea  $\text{CO}_2$  în funcție de  $\text{PO}_2$  este prezentată în fig. 273. Conținutul sanguin în  $\text{CO}_2$  nu se poate exprima în procente față de saturația

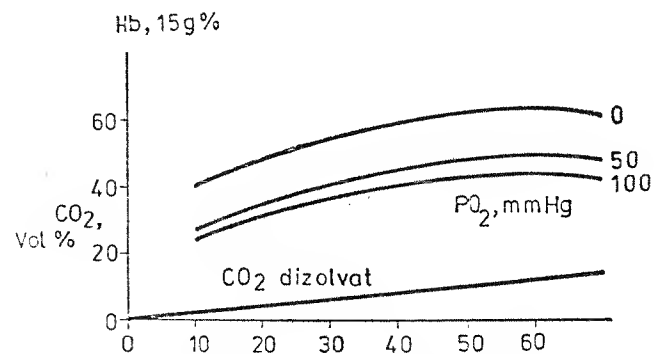


Fig. 273. Curba de disociere a bioxidului de carbon.

totală, deoarece pe curbă nu poate fi precizat un „punct de saturație totală”.

Disocierea și eliberarea bioxidului de carbon la nivel pulmonar este favorizată atât de diferența de presiune parțială a  $\text{CO}_2$ , mai mare în sânge decât în alveole, cât și de presiunea parțială mare a  $\text{O}_2$ , care duce la formarea de oxihemoglobină acidă. Între  $\text{O}_2$  și  $\text{CO}_2$  există o interdependență în raport de presiunea lor parțială. Cele două gaze se dislocă reciproc: la nivel tisular, presiunea parțială crescută a  $\text{CO}_2$  favorizează acidifierea și eliberarea  $\text{O}_2$  (efect Bohr) iar, la nivelul plămânilor, presiunea parțială crescută a  $\text{O}_2$  determină dislocarea  $\text{CO}_2$  din combinațiile sale din sânge (efect Haldane).

#### 8.7. RESPIRAȚIA TISULARĂ

Respirația tisulară, ca etapă finalizatoare a funcției respiratorii, constă în schimburile gazoase ce au loc la nivel celular în timpul degradărilor oxidative ale nutrimențelor, cu participarea oxigenului molecular. Difuzând în teritoriul arteriolo-capilar spre celulele beneficiare, oxigenul este consumat în metabolismul oxidativ, iar bioxidul de carbon rezultat va fi preluat și transportat de circulația venoasă de întoarcere, în vederea eliminării sale pe cale pulmonară.

Actul complex al respirației tisulare se realizează cu participarea a două mari categorii de procese. O primă categorie este reprezentată de procesele fizice de difuziune a celor două gaze respiratorii, determinate de gradientele de presiune parțială din sectoarele: capilar, interstițial și celular. Cea de a doua categorie de procese are la bază reacții chimice oxido-reductoare cuplate cu fosforilări oxidative eliberatoare de energie.

Procesele fizice, asemănătoare celor de la nivel pulmonar, constau din difuziunea gazelor respiratorii pe baza diferenței de presiune parțială a acestora și se realizează între sânge și celulele beneficiare prin intermediul lichidului interstițial. În sângele capilar arterial, presiunea parțială a oxigenului ( $\text{PO}_2$ ) este de 95 mmHg, iar a bioxidului de carbon ( $\text{PCO}_2$ ) variază în jurul a 40 mmHg. În lichidul interstițial, care face oficiul de punte între capilare și celulele înconjurătoare,  $\text{PO}_2$  este numai de 40 mmHg. Ea depinde de viteza de transport a  $\text{O}_2$  din sânge spre țesuturi și de intensitatea proceselor de utilizare a acestuia de către celule. La nivel intracelular,  $\text{PO}_2$  este și mai mică, prezentând variații între 5—40 mmHg, cu o valoare medie de 23 mmHg (fig. 274). Diferența mare de presiune parțială a  $\text{O}_2$  din sânge și celule determină difuziunea rapidă a acestuia din teritoriul arteriolo-capilar la celulele beneficiare. La rândul său,  $\text{CO}_2$  rezultat din combustii celulare prezintă o presiune parțială de 45—46 mmHg la nivel intracelular și interstițial, în timp ce în sângele arterial aceasta este de 40 mmHg. Deși diferența de presiune parțială a  $\text{CO}_2$  este doar de 5—6 mmHg, deplasarea acestuia din interstițiu spre capilarul sanguin se realizează exploziv datorită marii sale difuzibilități. În felul acesta, aportul de oxigen este dublat

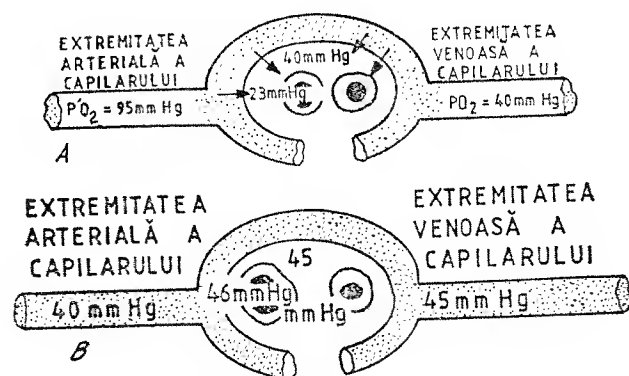


Fig. 274. A: Presiunea parțială a oxigenului la nivelul capilarului arterial, al spațiului interstițial și al celulei. B: Presiunea parțială a  $\text{CO}_2$  în sângele capilar, spațiul interstițial și celulă.

de eliminarea simultană a bioxidului de carbon. Debitul sanguin scăzut și procesele metabolice tisulare intense conduc la o creștere a  $\text{PCO}_2$  și, invers, creșterea fluxului de sânge sau scăderea intensității metabolismului celular se însoțesc de reducerea valorilor  $\text{PCO}_2$  tisular.

Procesele chimice ale respirației tisulare sunt reprezentate de reacțiile oxido-reductoare cuplate cu cele de fosforilare oxidativă, în vederea combustionării substanțelor nutritive și eliberării de energie necesară diverselor forme de activitate celulară. Procesul de degradare a nutrienților la nivelul celulelor vii se realizează pe cale predominant aerobă, cu participarea oxigenului molecular ca factor indispensabil reacțiilor oxido-reductoare. Pentru ca oxidațiile biologice să se desfășoare cu randament energetic maxim, atât substraturile glucidice (monozaharide), protidice (aminoacizi) și lipidice (acizi grași), cât și oxigenul molecular trebuie să se găsească în concentrații suficiente la nivel celular.

### 8.7.1. ETAPELE RESPIRAȚIEI CELULARE

Respirația celulară se desfășoară în patru etape:

- degradarea anaerobă a glucozei în citoplasma celulei și oxidarea acizilor grași în mitocondrii;
- decarboxilarea și oxidarea produșilor intermediari rezultați în ciclul Krebs cu eliberare de  $\text{CO}_2$ , apă, electroni și  $\text{H}^+$ ;
- transferul  $\text{H}^+$  și electronilor în lanțul transportor de electroni până la  $\text{O}_2$  molecular, urmat de eliberarea unor importante cantități de energie liberă;
- stocarea unei părți din energia produsă în legăturile macroergice ale ATP, ca urmare a fosforilării ADP, cuplată cu transportul de

electroni. Ultimele trei etape ale respirației celulare au loc la nivel mitocondrial, în prezența unor cantități adecvate de  $\text{O}_2$ . Aproape 90% din  $\text{O}_2$  consumat de către celule este folosit în reacțiile oxidative mitocondriale eliberatoare ale unor mari cantități de energie. În lipsa oxigenului, metabolizarea nutrienților se realizează pe cale anaerobă cu randament energetic redus, de aproximativ 15 ori mai mic decât în aerobioză, necesitând cantități mult mai mari de substraturi energogene. De aceea, deficitul de  $\text{O}_2$  poate fi supleat numai pentru scurt timp de glicoliza anaerobă sau de rezervele energetice de ATP și creatinfosfat. Excepție fac doar cartilajele, celulele retiniene și hematiile, prevăzute cu metabolism predominant anaerob. Degradarea glucozei se realizează în acest caz numai până la stadiul de acid piruvic în citoplasma celulară, cu formarea doar a două molecule de ATP. Energia astfel eliberată reprezintă mai puțin de 5% din rezervele energetice ale celulei.

În prezența oxigenului, atât acidul piruvic ca produs final al glicolizei anaerobe, cât și acizii grași și o mare parte din aminoacizi sunt convertiți în acetil coenzimă A (acetil CoA) la nivelul matricei mitocondriale. La rândul său, acetil CoA este degradată în ciclul acizilor tricarboxilici, descris de Krebs, până la stadiul de  $\text{CO}_2$ , apă și un mare număr (24) de atomi de hidrogen. În timp ce  $\text{CO}_2$  difuzează în afara celulei, atomii de hidrogen se combină cu substraturile transportoare de la nivelul creștelor mitocondriale bogate în enzime oxido-reductoare. Acestea sunt dislocate la suprafața creștelor în așa fel încât produsul unei reacții să fie predat enzimei următoare până la stadiul final de combinare a atomilor de hidrogen cu oxigenul molecular. O mare parte din energia eliberată în timpul acestor reacții secvențiale de oxidare și reducere a substraturilor este depozitată în legăturile fosfatice ale ATP, format în paralel, ca urmare a cuplării reacțiilor oxido-reductoare cu cele de fosforilare oxidativă (fig. 275).

Dinamica reacțiilor oxido-reductoare este asigurată de participarea dehidrogenazelor și oxidazelor mitocondriale. Oxidarea constând în pierderea de electroni, iar reducerea în câștig de electroni, într-un prim moment are loc eliberarea atomilor de hidrogen de pe substraturi, sub influența dehidrogenazelor din matricea mitocondriilor, dependente de coenzimele nicotinamidice (NAD, NADP) și riboflavinice (FAD, FMN), urmată de oxidarea și disocierea lor în câte un proton de hidrogen și un electron cu ajutorul ubiquinonei (coenzimei Q).

Electronii îndepărtați de pe atomul de hidrogen intră în lanțul transportor de electroni de la nivelul creștelor mitocondriale, deplasându-se până la citocromul  $a_3$  (citocrom oxidază), care se autooxidează cedând doi electroni în vederea activării oxigenului molecular și formării cu  $\text{H}^+$  a unei molecule de apă. Secvența citocromilor în lanțul respirator depinde de valoarea potențialului redox, care crește progresiv de la citocromul b spre termenul final al lanțului, citocromul  $a_3$ .

Concomitent cu activarea lanțului transportor de electroni de către enzimele oxido-reductoare de la nivelul membranei interne a creștelor mitocondriale, protonii de hidrogen ( $\text{H}^+$ ) sunt pompați de către energia

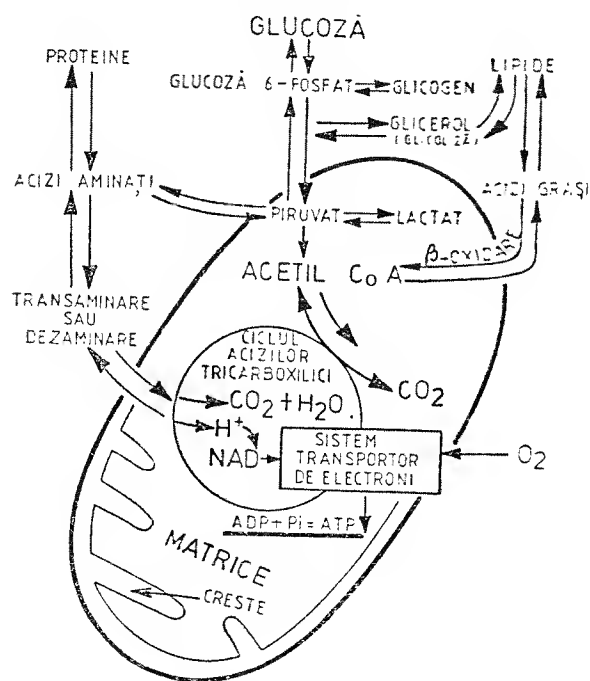
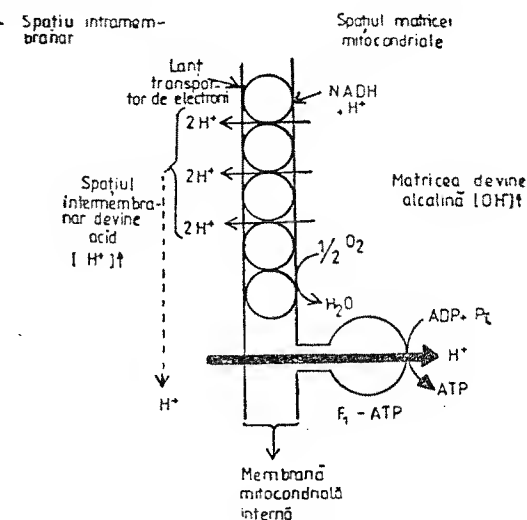


Fig. 275. Oxidările biologice mitocondriale.

rezultată din reacțiile respective în spațiul dintre membrana internă și cea externă a mitocondrii, creând un gradient de pH și o diferență de potențial electric membranar. Datorită acestui fapt, H<sup>+</sup> se scurg prin membrana internă spre matricea mitocondrii, activând o ATP sintetază membranară formatoare de ATP dintr-o moleculă de ADP și un fosfat anorganic. În felul acesta, energia rezultată din oxidări este folosită la stabilirea unui gradient protonic necesar sintezei de ATP. După Mitchell, fosforilarea oxidativă se datorește fenomenelor chimio-osmotice determinate de pomparea protonilor de hidrogen în afara membranei interne mitocondriale de către transportul de electroni. Gradientele membranare astfel realizate furnizează energia necesară fosforilării ADP. Mai exact, membrana internă de la nivelul creștelor mitocondriale, fiind impermeabilă la ioni dar permeabilă la protoni, folosește energia liberă a fluxului de electroni ca principală forță de pompare și translocare a H<sup>+</sup> în afara membranei, comportându-se ca o veritabilă pompă de protoni. Distribuția asimetrică a H<sup>+</sup> creează un gradient electro-chimic membranar în citosol, cu sarcini pozitive, acide, la exterior, și negative, alcaline, pe fața internă în matricea mitocondrială, generând un potențial electric de membrană, ce contribuie la forța de translocare a H<sup>+</sup> în afara membranei interne (fig. 276).

Fig. 276. Fenomenele chimio-osmotice mitocondriale.



Conform teoriei cuplării chimio-osmotice a lui Mitchell, protonii de hidrogen (H<sup>+</sup>) pompați în afara membranei interne revin datorită gradientului de concentrație în matricea mitocondrială printr-o zonă membranară prevăzută cu două subunități fosforilante (F<sub>0</sub> și F<sub>1</sub>) ce proiectează în matrice, cuplate cu o ATPază formatoare de ATP. Localizarea atât a lanțului transportor de electroni, cât și subunităților fosforilante conținătoare de ATPază pe fața internă a membranei mitocondriale asigură pomparea în afara a protonilor de hidrogen (H<sup>+</sup>), urmată de sinteza de ATP în momentul revenirii lor în matricea mitocondrială. Traversând zona membranară prevăzută cu subunități fosforilante și ATPază (cu rol posibil de canal specific de H<sup>+</sup>), protonii de hidrogen se combină cu oxigenul activat în lanțul transportor de electroni la nivelul citocrom oxidazei pentru a forma H<sub>2</sub>O și a realiza și sinteza de ATP. Energia eliberată în timpul ranversării fluxului de H<sup>+</sup> favorizează activarea P<sub>i</sub> și cuplarea sa cu ADP în vederea formării de ATP. În felul acesta, reacțiile energogene oxido-reductoare se cuplează cu cele de fosforilare oxidativă, generând ATP necesar diverselor forme de activitate celulară. Dacă membrana internă devine permeabilă, atunci protonii generați în cursul transportului electronilor se scurg înapoi în matricea mitocondrii, împiedicând formarea gradientului necesar fosforilării. Acesta este cazul decuplărilor fosforilării oxidative de tipul 2,4-dinitrofenolului, care, fiind acizi slabi, transportă protonii din citosol în matrice, compromițând sinteza de ATP.

Cum din activarea fiecărui atom de oxigen rezultă trei molecule de ATP, randamentul reacțiilor oxido-reductoare cuplate cu cele de fosforilare oxidativă este de 36 de molecule de ATP pe mol gram de glucoză.

**Implicații funcționale.** Ca principală „monedă” energetică, ATP se formează și se consumă în permanență, oferind 12 000 de calorii în condiții fiziologice de degradare. Utilizat în scop energetic, plastic și funcțional, ATP asigură energia necesară transportului activ membranar, conducerii nervoase, contracției musculare, secrețiilor glandulare, sintezei de componente celulare, creșterii etc. Numai transportul activ necesar absorbției și menținerii gradientelor electro-chimice membranare consumă până la 25% din ATP celular.

Consumul de  $O_2$ , capabil să satisfacă nevoile energetice ale organismului uman în condiții bazale, de repaus, este de aproximativ 250 ml/min. Cantitatea de  $CO_2$  formată în aceste condiții variază în jurul a 200 ml/min. Raportul între bioxidul de carbon eliberat și oxigenul consumat poartă numele de coeficient respirator. În condițiile unei alimentații mixte, coeficientul respirator este de  $0,85 \left( \frac{200}{250} \right)$ . El diferă în funcție de regimul alimentar, fiind egal cu 1 când predomină hidrocarburile în alimentație, cu 0,7 în cazul lipidelor și 0,8 pentru proteine.

Consumul de oxigen la nivel tisular diferă de la un organ la altul în funcție de vârstă, starea de repaus sau de activitate, intensitatea și durata efortului, gradul de adaptare la solicitările fizice, psihice, termice, ambientale etc. În general, consumul de oxigen este mult mai ridicat la nivelul miocardului, substanței cenușii cerebrale, ficatului și rinichiului decât în cazul altor țesuturi și organe. Creierul, de exemplu, deși reprezintă 2,5% din greutatea corporală, consumă aproximativ 25% din cantitatea de oxigen consumată de organism în unitatea de timp. De aici, sensibilitatea deosebită a acestuia la anoxie.

Rezervele de oxigen ale organismului fiind modeste (750—800 ml  $O_2$ ), asigură supraviețuirea în condiții anoxice în jurul a trei minute. Cât privește oxigenul fixat pe mioglobină, acesta satisface necesitățile metabolismului oxidativ doar câteva secunde.

### 8.7.2. DOZAREA GAZELOR RESPIRATORII

Intensitatea și eficiența schimburilor gazoase pulmonare și tisulare pot fi apreciate în funcție nu numai de valoarea testelor funcționale ventilatorii, ci și de conținutul în  $O_2$  și  $CO_2$  al sângelui și probelor de aer expirat.

Dozarea gazelor din sângele venos sau arterial se realizează fie volumetric, cu una din tehnicile clasice (Van Slyke sau Barcroft), fie cu ajutorul metodei oximetrice sau polarografice cu electrozi de platină sau sticlă, specifici determinării  $O_2$  și  $CO_2$ . În cazul metodei oximetrice, determinarea  $O_2$  se poate realiza direct dintr-o mică cantitate de sânge sau indirect, cu ajutorul unei celule fotoelectrice fixate pe fața dorsală a lobului urechii. În funcție de intensitatea absorbției unui fascicul luminos de către oxihemoglobină, dozările polarografice moderne permit determinări rapide și de mare precizie în funcție de presiunea parțială a  $O_2$  și  $CO_2$  din sânge. Pentru dozarea  $O_2$ , de exemplu, se utilizează un electrod de platină imersat într-o soluție tampon prin care trece un curent elec-

tric slab (0,6 volți). O membrană semipermeabilă separă proba de sânge de soluția tampon în care este imersat electrodul. Fluxul curentului electric fiind proporțional cu presiunea parțială a  $O_2$  difuzat prin membrana semipermeabilă, reflectă concentrația acestuia în proba respectivă.

În cazul dozării  $CO_2$ , gazul difuzează prin membrana semipermeabilă a electrodului de sticlă, modificând pH-ul soluției tampon. Calibrarea și conversia pH-ului în volume de  $CO_2$  permit stabilirea concentrației gazului respectiv.

Pentru dozarea gazelor din aerul expirat se utilizează fie una din metodele gazometrice clasice, folosind o soluție concentrată de KOH ca absorbant al  $CO_2$  și o soluție de pirogalol care reține  $O_2$  (metoda Haldane), fie una din tehnicile moderne bazate pe principiul termoconductibilității electrice a gazelor respiratorii (analizoare de gaze tip Spirolit etc.).

Determinarea difuziunii pulmonare a gazelor se apreciază în funcție de măsurarea factorului de transfer alveolo-capilar utilizând monoxidul de carbon (CO) drept gaz test. Se poate folosi metoda respirației unice sau în regim stabil a amestecului gazos  $CO+He$  (heliu).

Detaliile tehnice aparțin explorărilor funcționale respiratorii de specialitate.

Explorarea globală a schimburilor gazoase necesită determinarea atât a cantității de  $O_2$  prelevate din sângele care perfuzează capilarele pulmonare din aerul inspirat, dublate de  $CO_2$  extras din sânge și eliminat prin ventilație în mediul ambiant, cât și a presiunilor parțiale ale  $O_2$  și  $CO_2$  în sângele arterial. Ambii parametri trebuie determinați în condiții de repaus și, dacă este necesar, și de efort.

## 8.8. REGLAREA RESPIRAȚIEI

Schimburile gazoase între organism și aerul atmosferic asigură concentrația normală a oxigenului și bioxidului de carbon din sângele arterial, deși consumul primului și formarea celui de al doilea prezintă mari variații fiziologice. Faptul se datorește controlului și adaptării permanente a ventilației pulmonare la necesitățile variabile ale respirației prin modificarea frecvenței și amplitudinii respiratorii. Sistemul de monitorizare, reglare și control al funcției ventilatorii pulmonare are la bază participarea a trei principale componente:

- senzori care recepționează și transmit informații specifice (chimice, mecanice, termice) la centrul reglator;
- centri respiratori de integrare și elaborare a reacțiilor adaptative ventilatorii;
- efectori musculari, reprezentați de mușchii inspiratori și expiratori.

Elementele de bază ale sistemului de autoreglare și control al respirației sunt incluse în fig. 277. Ele constituie un sistem biocibernetic auto-



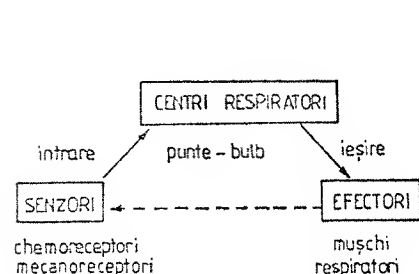


Fig. 277. Elementele de bază ale auto-reglării respirației.

reglat prin reacții de *feed-back* negativ și pozitiv, ce funcționează după principiul conexiunii inverse.

În ansamblu, factorii de reglare și adaptare a respirației la necesitățile variabile ale schimburilor gazoase sunt de două feluri — nervoși și umorali. Primii asigură activitatea ritmică ventilatorie și ajustarea ei pe cale reflexă sau voluntară, în funcție de concentrația gazelor sanguine, iar ceilalți întrețin excitabilitatea variabilă a centrilor respiratori.

### 8.8.1. REGLAREA NERVOASĂ

Reglarea nervoasă se realizează cu participarea obligatorie a centrilor respiratori bulbo-pontini din formațiunea reticulată a trunchiului cerebral. Tehnicile uzuale de ablație, stimulare și întreținere a activității electrice neuronale din anumite zone ale trunchiului cerebral au evidențiat existența a două categorii de centri implicați în reglarea respirației. O primă categorie este reprezentată de centrii respiratori intrinseci indispensabili funcției ventilatorii. Aceștia au sediul bulbar, în cazul centrilor inspiratori și expiratori propriu-ziși, și pontin, în cazul centrului pneumotaxic (fig. 278).

Cea de a doua categorie de centri o constituie centrii respiratori auxiliari, care, deși îndeplinesc alte funcții, influențează tonusul și activitatea ritmică a centrilor respiratori intrinseci. Din această a doua categorie fac parte centrii vasomotori bulbari, termoreglatori hipotalamici, modulatori din cerebel, precum și centrii voliționali corticali. Cercetările experimentale privind organizarea funcțională a centrilor respiratori intrinseci au precizat că nu există un centru bine delimitat anatomic, ci populații neuronale interconectate funcțional. Frecvența diferită de descărcări ale potențialelor de acțiune din timpul inspirului și expirului la nivelul acestor complexe neuronale a determinat împărțirea lor în neuroni inspiratori și expiratori. Aceștia sunt situați bilateral în porțiunea dorsală a bulbului, în cazul centrilor inspiratori, și în partea lui ventrolaterală, în cazul centrilor expiratori.

Grupul neuronilor dorsali care intră în componența centrilor inspiratori se întinde de-a lungul formațiunii reticulate bulbare, cuprinzând și

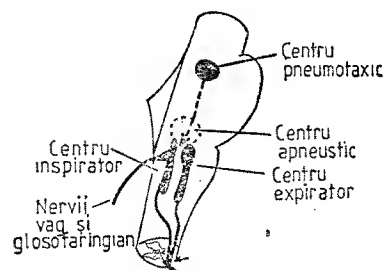


Fig. 278. Repartiția centrilor respiratori bulbo-protuberanțiali.

nucleul tractusului solitar, la nivelul căruia converg fibrele senzitive ale nervilor vag și glosotaxic. Prin intermediul acestora, centrii inspiratori primesc informații chemo- și mecanoreceptoare din plămâni și alte zone receptoare, cu rol reglator asupra tonusului și activității lor ritmice. Stimularea electrică a centrilor respiratori dorsali determină — prin intermediul căii bulbo-spinale — excitarea neuronilor motori ai frenicului și intercostalilor externi, urmată de contracția mușchilor respiratori. Ritmul bazal al respirației este, de altfel, generat de către grupul neuronilor dorsali. Funcționând ca veritabili oscilatori, aceștia continuă să emită descărcări ritmice și după secționarea atât supra- și subiacentă bulbară, cât și a nervilor care ajung la bulb.

S-a demonstrat, astfel, automatismul centrilor respiratori bulbari, infirmând conceptul mai vechi, după care activitatea ritmică a acestora ar fi întreținută de aferențele plecate de la nivelul zonelor reflexogene. Ritmul intrinsec al centrilor inspiratori are la bază apariția unor potențiale de acțiune de amplitudine crescândă, cu durată de câteva secunde, determinând producerea „în pantă sau rampă” a contracției mușchilor inspiratori (diafragm, intercostali externi etc.), urmată de încetarea descărcărilor și revenirea la tonusul inițial al musculaturii.

Descărcările „în pantă” pot fi întrerupte prematur de impulsurile inhibitoare sosite fie de la centrul pneumotaxic, fie de la nervii vag și glosotaxic prin nucleul tractusului solitar din imediata vecinătate a ariei inspiratorii.

Grupul neuronilor respiratori ventrali situat anterior și lateral celui dorsal face parte, de asemenea, din formațiunea reticulată bulbară, extinzându-se până la nivelul nucleilor ambiguu și retroambiguu. Funcțiile centrilor ventrali din bulb diferă însă de ale celor dorsali prin faptul că sunt inactivi în timpul respirației normale și intră în rezonanță cu centrii inspiratori dorsali numai când aceștia devin hiperactivi. Excitarea electrică a neuronilor ventrali produce în majoritatea cazurilor efortul de expirație, în timp ce unii prelungesc inspirul. În general predomină expirul asupra inspirului, mai ales în condițiile hiperventilației pulmonare. La producerea expirului participă și neuronii bulbo-spinali expiratori proiectați de nucleul retroambiguu spre motoneuronii mușchilor abdominali și intercostali interni.

Spre deosebire de centrii respiratori bulbari, a căror activitate fazică asigură producerea inspirației și expirației, centrul pneumotaxic din treimea superioară a punții deține un rol secundar, de limitare a duratei inspirului. Situat dorsal la nivelul nucleului parabrachial pontin, acesta descarcă impulsuri inhibitoare la nivelul centrului inspirator, determinând întreruperea inspirului. Printr-un astfel de mecanism, stimulii pneumotaxici puternici scurtează timpul de instalare „în pantă” a inspirului și cresc frecvența respiratorie. Descărcările pneumotaxice slabe, din contră, cresc durata inspirului și scad ritmul respirator la câteva respirații pe minut. Efecte inverse, de alungire a inspirului, exercită centrul apneustic din treimea inferioară a punții. Stimularea acestuia provoacă fenomenul de apneuză (alungirea inspirației), întrerupt de scurte

sforțări expiratorii (*gasps*) la animalul cu nervii vagi secționați și legăturile nervoase dintre centrul inspirator bulbar și centrul pneumotaxic întrerupte. Prezența centrului apneustic nu este unanim admisă, apneuză fiind pusă de unii autori (Mountcastle, 1974) pe seama facilitării centrului inspirator de către sistemul reticulat activator.

În afara centrului pneumotaxic, limitarea inspirației este realizată și de către semnalele plecate de la nivelul plămânilor destinși maximal la sfârșitul inspirului. Distensia parenchimului pulmonar, activând receptorii de întindere, determină pe cale aferentă vagală încetarea inspirului și declanșarea expirului, denumit reflexul de inflație Hering-Breuer. Acest reflex reduce durata inspirului și crește frecvența respirației, ca și în cazul semnalelor emise de centrul pneumotaxic. La om, reflexul Hering-Breuer se produce numai când volumul ventilator curent depășește 1 litru. De aceea, el pare a fi mai curând un reflex de apărare și prevenire a distensiei pulmonare exagerate, decât un mijloc de autoreglare și control al ventilației.

La baza sa stau reacții cibernetice de sens invers, produse de distensia și colabarea plămânilor. În timp ce distensia plămânilor provoacă oprirea inspirului și declanșarea expirului (reflexul inhibitoinspirator), colabarea bruscă a țesutului pulmonar determină producerea inspirului (reflexul excitoinspirator). În comparație cu reflexul inhibitoinspirator, cel excitoinspirator este mai puțin important din punct de vedere fiziologic. Acesta din urmă acționează mai mult în condiții patologice de deflație pulmonară forțată (pneumotorax). În afara receptorilor de întindere, la oprirea inspirației și declanșarea expirației realizate de reflexul Hering-Breuer participă în oarecare măsură și receptorii juxtacapilari (receptori J) și de iritație (receptori I). Aceștia dețin un rol important în dispneea produsă de reacțiile inflamatorii locale, embolii, edemul pulmonar etc. Numeroase alte teritorii receptoare influențează pe cale neuro-reflexă ventilația pulmonară, începând cu zonele reflexogene — sino-carotidiană și endocardo-aortică — și sfârșind cu suprafețele exteroceptivă cutanată și proprioceptivă musculară. Creșterea presiunii sanguine, de exemplu, la nivelul vaselor mari de la baza inimii, reduce amplitudinea și frecvența respirațiilor, iar hipotensiunea determină reacții ventilatorii inverse. Excitarea receptorilor cutanați și căilor aeriene superioare provoacă, de asemenea, reacții neuro-reflexe respiratorii, predominant inhibitoare. Însăși impulsurile aferente plecate de la nivelul receptorilor de întindere (fusuri neuro-musculare și corpusculi tendinoși Golgi) ai mușchilor inspiratori și expiratori pot modifica excitabilitatea reflexă a centrilor respiratori. Fusurile neuro-musculare având rolul de a compara contracția obținută cu cea comandată, excitarea lor mărește în cazul respirației forța de contracție a mușchilor intercostali prin intermediul centrilor respiratori. Un loc aparte în reglarea respirației dețin reflexele chemoreceptive. Acestea, fiind declanșate de modificări ale gazelor sanguine, vor fi prezentate după o scurtă trecere în revistă a factorilor umorali de autoreglare și control al funcției respiratorii.

### 8.8.2. REGLAREA UMORALĂ

Reglarea umorală asigură atât automatismul centrilor respiratori, cât și controlul activității ritmice a acestora. Principalii factori de autoreglare umorală a respirației sunt reprezentați de concentrația bioxidului de carbon, oxigenului și ionilor de hidrogen din sângele arterial. Aceștia acționează direct asupra ariilor chemosensibile ale centrilor respiratori și indirect, prin intermediul zonelor reflexogene periferice. Prin acțiunea directă, excesul de bioxid de carbon și ioni de hidrogen determină excitarea centrilor respiratori, activarea căilor nervoase aferente și intensificarea activității contractile a mușchilor inspiratori și expiratori, în vederea îndepărtării excesului creat cu ajutorul ventilației crescute. La rândul său, oxigenul influențează indirect reactivitatea centrilor respiratori. Scăderea acestuia în sângele arterial sub valorile normale excită chemoreceptorii zonelor reflexogene, activând transmiterea de semnale reglatoare la centrul respirator.

#### 8.8.2.1. Controlul chemoreceptor central

Efectul stimulant al bioxidului de carbon asupra centrilor respiratori a fost demonstrat de Frédérique (1902), prin tehnica circulației încrucișate, și confirmat de Heymans (1928) pe animale cu capul izolat, din punct de vedere vascular, de trunchi. Creșterea bioxidului de carbon în sângele de perfuzie a capului astfel izolat (cu legăturile nervoase dintre cap și trunchi păstrate) determină hiperventilație pulmonară, ca urmare a creșterii excitabilității centrilor respiratori. Efecte similare au fost constatate de către Haldane (1905) la om. Crescând concentrația bioxidului de carbon în aerul alveolar doar cu 0,2%, autorul sus-citat a obținut dublarea ventilației pulmonare. Efectele stimulante, producându-se și în cazul perfuzării ventriculului al IV-lea cu o soluție bogată în bioxid de carbon, pledau pentru acțiunea directă a acestuia asupra centrilor respiratori. Pe aceste baze experimentale s-a atribuit bioxidului de carbon rolul de veritabil „hormon respirator” (fig. 279).

Aria chemosensibilă la variațiile bioxidului de carbon și hidrogen ionilor din sânge și lichidul cefalorahidian (LCR) este dispusă bilateral, la câțiva microni sub suprafața ventrală a bulbului. Excitarea ei intensifică atât ritmul de descărcare a impulsurilor generate de centrul inspirator, cât și intensitatea acestora. La rândul lor, ionii de hidrogen reprezintă, de fapt, stimulul primar al neuronilor respiratori chemosensibili. Deși hidrogen-ionii nu străbat cu ușurință bariera hemo-encefalică, în pre-

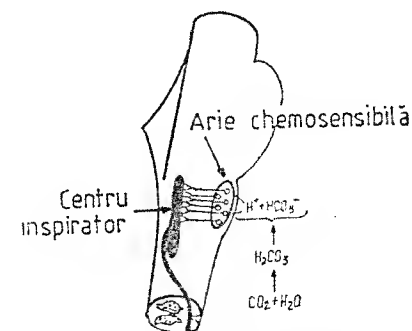


Fig. 279. Influența  $\text{CO}_2$  asupra ariei chemosensibile respiratorii.

zent se admite că efectele stimulante ale bioxidului de carbon sunt indirecte. Ele se realizează prin intermediul acidului carbonic format și disociat în ioni de hidrogen și bicarbonat la nivelul ariei chemosensibile. Răspunsul puternic al acestuia la concentrația crescută a hidrogenilor din sânge sau LCR scade în orele și zilele următoare, datorită tamponării lor de către ioni de bicarbonat rezultați din disocierea acidului carbonic. De aceea, creșterea bioxidului de carbon în sânge are un puternic efect stimulant acut asupra respirației, urmat de efecte mai slabe ulterioare. Crescând frecvența și amplitudinea respirațiilor, bioxidul de carbon asigură mecanismul de *feed-back* necesar reglării concentrației sale normale în întregul organism. Astfel, centrul respirator fac oficiul „unui adevărat reostat al bioxidului de carbon“.

### 8.8.2.2. Controlul chemoreceptor periferic

În afara chemoreceptorilor centrali, un rol important în reglarea umorală a respirației revine zonelor chemosensibile periferice. Acestea transmit semnale centrilor respiratori pentru a ajusta reglarea ventilației la necesitățile variabile ale organismului în oxigen, bioxid de carbon și ioni de hidrogen. Chemoreceptorii periferici sunt prezenți în pereții arterelor mari din segmentul vascular de înaltă presiune, făcând oficiul de zone receptoare indispensabile atât reglării cardio-vasculare, cât și respiratorii (fig. 280). Este vorba de chemoreceptorii corpusculului carotidian și arcului aortic, de la nivelul cărora impulsurile aferente ajung pe calea nervilor glosotaringian și vag la nucleul tractusului solitar și centrul inspirator bulbari.

Excitantul fiziologic al zonelor chemosensibile sino-carotidiană și endocardio-aortică este reprezentat de scăderea concentrației oxigenului din

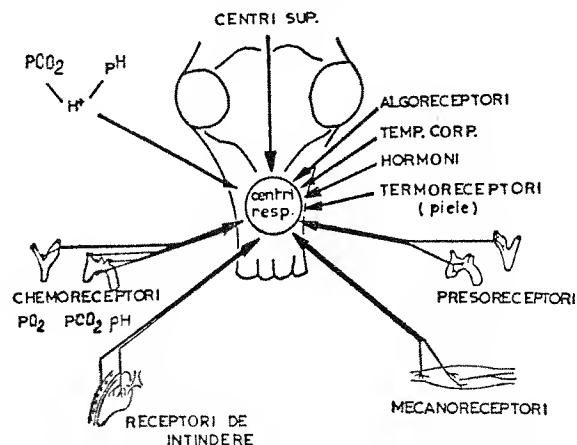


Fig. 280. Factorii neuro-umoral de reglare a respirației.

sângele arterial. Ritmul descărcărilor nervului carotidian crește considerabil când presiunea parțială a oxigenului arterial scade între 60 și 30 mmHg. Denervarea zonelor carotidiene abolește răspunsul hiperventilator produs de hipoxie și prelungește durata apneei voluntare. Pe această bază s-a sugerat că impulsurile plecate de la chemoreceptorii carotidieni contribuie la determinarea punctului de întrerupere a continuității (*breaking point*) și la reluarea impusă a respirației oprite voluntar. Sensibilitatea la hipoxie a chemoreceptorilor periferici scade cu timpul, mai ales când stimulul hipoxic este cronic, ca în cazul adaptării la altitudine.

Chemoreceptorii sino-carotidieni și aortici sunt stimulați în mai mică măsură și de creșterea presiunii parțiale a bioxidului de carbon și ionilor de hidrogen, dublată de scăderea pH-ului sanguin. Mecanismul traducerii stimulilor chimici în potențiale de acțiune la nivelul chemoreceptorilor periferici nu este încă elucidat. La rândul său, răspunsul ventilator produs de scăderea pH-ului este greu de separat de cel cauzat de creșterea bioxidului de carbon.

În comparație cu reglarea centrală a respirației de către concentrația crescută a bioxidului de carbon și hidrogenilor din sânge, cea periferică dependentă de scăderea oxigenului arterial este mai puțin importantă în condiții normale. Ponderează sa crește în stările patologice de cauză respiratorie (pneumonie, emfizem etc.) datorită alterării schimburilor gazoase la nivel alveolo-capilar.

În timpul efortului fizic, utilizarea oxigenului și formarea bioxidului de carbon pot crește de 15—20 de ori. Ventilația pulmonară crește proporțional cu intensitatea proceselor metabolice, asigurând concentrația mai mult sau mai puțin constantă a oxigenului, bioxidului de carbon și hidrogenilor din sânge. Faptul se datorește stimulării centrilor respiratori de către reflexele chemoreceptive, pe de o parte, și de impulsurile plecate de la nivelul cortexului cerebral motor, pe de alta.

### 8.8.3. ALTE REFLEXE CARE AFECTEAZĂ RESPIRAȚIA

Deși excitarea oricărui nerv senzitiv produce modificări tranzitorii ale respirației, există anumite țesuturi bogate în receptori sensibili la stimuli mecanici, termici, chimici sau dureroși, a căror excitare determină reflexe respiratorii. Asemenea receptori se găsesc mai ales la nivelul căilor respiratorii, în vederea declanșării unor reflexe de apărare sau eliminare a agenților nocivi pătrunși în arborele traheo-bronșic.

*Apneea reflexă*, de diferite cauze și grade, constă în oprirea respirației, ca mijloc de apărare împotriva pătrunderii în plămân a diverselor substanțe gazoase, lichide sau solide. Apneea fiziologică de deglutiție, de exemplu, previne pătrunderea substanțelor ingerate în timpul faringian al deglutiției. Tipic este însă cazul apneei reflexe produse de inhalarea unor substanțe iritante ale mucoasei traheo-bronșice și însoțită de spasm glotic sau bronșic.

*Strănutul* este, de asemenea, un reflex de apărare, declanșat prin excitarea receptorilor din căile respiratorii superioare. Impulsurile afe-

rente pornite de la nivelul mucoasei rino-faringiene ajung la bulb pe calea trigemenului, determinând expulzia sub presiune a aerului blocat la nivelul vălului palatului și uvulei, în vederea îndepărtării corpului străin care a declanșat reflexul.

Tusea este un reflex de expir forțat după o inspirație profundă. Inspirul este urmat de apropierea corzilor vocale, închiderea glotei și contracția bruscă a mușchilor expiratori (intercostali interni, abdominali), însoțită de creșterea presiunii intratoracice cu peste 100 mmHg. Ca urmare, corzile vocale și epiglota se deschid, aerul este expulzat cu viteză mare, de până la 280 m/s, antrenând corpul străin din bronhii sau trahee spre exterior.

Reflexul de tuse produs de iritația mecanică sau chimică a căilor respiratorii (laringe, trahee, bronhii) este de o importanță fiziologică deosebită, deoarece duce la eliminarea agentului declanșator și la menținerea liberă a căilor aeriene spre alveolele pulmonare.

#### 8.8.4. CONTROLUL VOLUNTAR AL RESPIRAȚIEI

În afara reglării reflexe bulbo-pontine, respirația este influențată de numeroase formațiuni nervoase supraiacente, care, acționând direct sau prin intermediul centrilor respiratori, integrează funcția respiratorie în cadrul diverselor activități comportamentale complexe. Dintre formațiunile suprapontine care participă la controlul și reglarea respirației fac parte hipotalamusul, sistemul limbic și îndeosebi scoarța cerebrală.

În cazul hipotalamusului, căile nervoase dintre acesta și centrii respiratori bulbo-pontini stau la baza integrării și participării funcției respiratorii la procesele de termoreglare. La animalele cu blană, de exemplu, lipsite de glande sudorale, supraîncălzirea determină binecunoscuta polipnee termică. Prin mecanisme hipotalamice similare se produc modificările respiratorii de efort și stările febrile la om.

Sistemul limbic implicat în stările afectiv-emoționale influențează, de asemenea, activitatea respiratorie în unele stări comportamentale. Frica și furia, de pildă, cresc ventilația, punând organismul în condiții mai bune de apărare sau fugă, iar emoțiile pozitive produc hipernee precedată de apnee de scurtă durată. Realizarea inspirurilor forțate și scurt din timpul adormirii este un alt exemplu de influențare a respirației de către nucleii olfactivi și sistemul limbic.

La rândul său, scoarța cerebrală și îndeosebi cortexul motor și premotor posedă capacitatea de a modifica voluntar respirația pe perioade scurte de timp. Atât apneea, cât și hiperpneea voluntară sunt limitate de apariția unor dereglări metabolice, care impun cu necesitate reluarea respirației. Hiperventilația voluntară poate continua până la instalarea alcaloziei respiratorii și manifestărilor tetanice determinate de eliminarea excesivă a bioxidului de carbon. În cazul apneei voluntare, durata depinde de motivație, volumul pulmonar și tensiunea alveolară a gazelor la începutul apneei. Atingerea momentului când oprirea respirației nu mai poate continua (*breaking point*) este condiționată de presiune

nea parțială a bioxidului de carbon și oxigen din sânge. În general, reluarea respirației are loc când presiunea parțială a bioxidului de carbon crește la 50 mmHg, iar cea a oxigenului scade la 70 mmHg. Printr-o hiperventilație, prealabilă în oxigen pur, durata apneei voluntare poate fi prelungită de la 2—4 minute la 5—6 minute sau mai mult. La majoritatea subiecților apneea nu poate fi menținută până la starea de inconștiență.

Influențarea voluntară a stereotipului (*pattern*) respirator deține o importanță fundamentală în realizarea unor activități specifice umane, cum sunt vorbitul, cântatul vocal sau instrumental, în care respirația este controlată în mod predominant de scoarța cerebrală.

Vorbirea este posibilă datorită corzilor vocale prevăzute cu capacitatea de a vibra și emite sunete când sunt străbătute de un curent de aer sub presiune. Sunetele sunt apoi modulate și prelucrate cu ajutorul limbii și buzelor în camera de rezonanță buco-faringo-laringiană aparținând tractului supravocal. În cazul instrumentelor de suflat, anumite segmente ale acestora vibrează la trecerea coloanei de aer expirat. Presiunea subglotică, eficientă pentru a se putea vorbi sau cânta dintr-un instrument de suflat, rezultă din însumarea forțelor de re tracție elastică a plămânilor și cuștii toracice, cu contracția activă a musculaturii expiratorii și relaxarea mușchilor inspiratori. Înregistrările electromiografice au precizat că în timpul vorbirii, la volume pulmonare mari, este mai activă musculatura inspiratorie și că, pe măsură ce acestea scad, crește activitatea electrică a mușchilor expiratori. Modificările respiratorii din timpul vorbirii sau cântatului constau din inspirații rapide, urmate de expirații prelungite și dublate de impulsuri nervoase care ajung la mușchii laringelui, faringelui, pereților bucali și feței în general. Pentru realizarea unor performanțe adecvate, toți mușchii care iau parte la actul vorbirii sau cântatului trebuie să se contracte într-un anumit timp, cu o anumită intensitate și într-o anumită secvență.

Această presupune multiple integrări ce sunt realizate prin mecanisme de *feed-back*, cu participarea căilor nervoase: auditivă, proprioceptivă, tactilă etc., inclusiv ventilatorie. Elaborarea comenzilor reflexe și voluntare precis programate și secvențializate este rezultatul controlului și reglajului nervos cortico-subcortical. Întregind reglarea reflexă cu componenta voluntară, scoarța cerebrală face posibilă efectuarea unor acte comportamentale de mare complexitate în timpul și cu participarea determinantă a ventilației pulmonare. În felul acesta, respirația îndeplinește nu numai funcții vegetative (metabolice), ci și somatice (comportamentale).

#### 8.9. REGLAREA BRONHOMOTRICITĂȚII

Spre deosebire de căile respiratorii traheo-bronșice prevăzute cu inele cartilaginose incomplete, bronhiiolele cu diametrul mai mic de 1,5 mm prezintă sub mucoasă un strat de fibre musculare netede, dispuse

circular și acoperite de fibre elastice și de țesut conjunctiv adventiceal de susținere. Tonusul bazal al fibrelor musculare depinde de echilibrul realizat între factorii nervoși și umorali care tind să contracte sau să relaxeze musculatura bronșioară. Aceasta se găsește sub controlul permanent al inervației simpatico-parasimpatice și mediatorilor respectivi, pe de o parte, și al aminelor biogene (histamină, serotonină), prostaglandinelor, leucotrienelor și al hormonilor locali și circulanți, pe de altă parte.

Reactivitatea căilor aeriene poate fi testată la om prin determinarea modificărilor de rezistență la flux produse de inspirul unor doze progresive de substanțe bronhoconstrictoare (acetilcolină, histamină, metacolină). Astmaticii, fiind hiperreactivi, reacționează prin creșterea rezistenței căilor aeriene la doze mai mici de astfel de substanțe decât subiecții normali, ca urmare a creșterii reactivității față de substanțele bronhoconstrictoare.

### 8.9.1. REGLAREA NERVOASA

Controlul nervos al bronhomotricității se realizează atât direct, cât și reflex, cu punct de plecare la nivelul receptorilor din mucoasa căilor aeriene, prin intermediul fibrelor eferente simpatică, parasimpatice, purinergice și peptidergice. Rolul principal în reglarea tonusului muscular bronșioară revine inervației parasimpatice. Fibrele postganglionare simpatică inervează mai mult vasele pulmonare și glandele submucoase decât musculatura netedă bronșioară propriu-zisă. Deși ponderea inervației simpatică a musculaturii bronșice la om nu este deplin stabilită, excitația acesteia determină efecte bronhodilatatoare, cu participarea noradrenalinei ca substanță mediatore. Aceasta stimulează atât receptorii beta-adrenergici din musculatura bronșioară, determinând bronhodilație, cât și alfa-receptorii adrenergici bronhoconstrictori. Receptorii beta-adrenergici bronhodilatatori sunt sensibili mai ales la izoprenalină și adrenalina eliberată de glanda medulosuprarenală sau administrată exogen. Unele filete simpatică ajung numai până la nivelul ganglionilor parasimpatici, exercitând efecte modulatorie în sens inhibitor asupra căii eferente vagale postganglionare.

Contrar simpaticului, prevăzut cu proprietăți predominant dilatatoare, stimularea fibrelor parasimpatice provoacă o puternică bronhoconstricție, prin intermediul acetilcolinei, ca mediator chimic. Eliberarea acesteia este potențată de serotonină și inhibată de noradrenalină și prostaglandina  $E_2$ . Administrarea de substanțe blocante ale receptorilor M-colinergici (muscarinici), cum este atropina, din contră, relaxează bronhiiolele, îndepărtând obstrucția căilor aeriene inferioare de natură colinergică.

În ultimii ani s-au pus în evidență, la nivelul musculaturii netede bronșioare, filete nervoase noradrenergice și noncolinergice, denumite purinergice, de tipul celor prezente la nivel gastro-intestinal (Burnstock, 1982). Excitarea acestora relaxează musculatura bronșică contractată, fo-

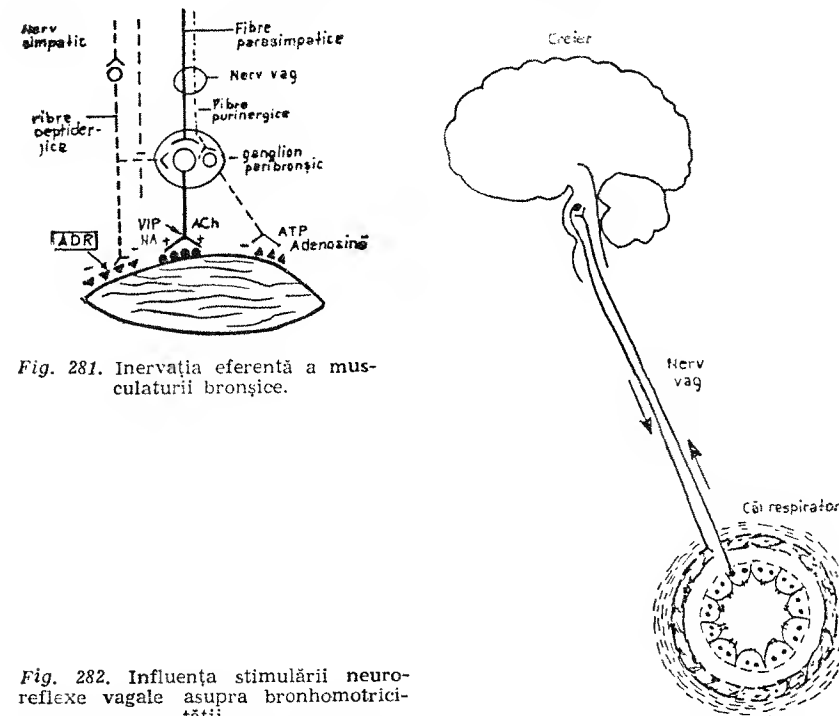


Fig. 281. Inervația eferentă a musculaturii bronșice.

Fig. 282. Influența stimulării neuro-reflexe vagale asupra bronhomotricității.

losind ca mediator chimic ATP sau adenosina rezultată din degradarea AMP cu ajutorul nucleotidazei. Schema inervației eferente a căilor aeriene este prezentată în fig. 281.

Deși mecanismul de producere a efectelor bronhodilatatoare ale fibrelor purinergice la om este insuficient cunoscut, alterarea acestora pare a fi unul din factorii cauzali ai creșterii reactivității căilor aeriene la astmatici. Problema este desigur mai complexă, întrucât conținutul în autoanticorpi circulanți specifici alfa-receptorilor adrenergici crește în detrimentul celor anti-beta-adrenergici, la bolnavi cu astm bronșic (Fraser și colab., 1984).

Prezența celulelor argirofile aparținând sistemului APUD la nivelul căilor aeriene, secretoare de substanță P, VIP, bombesină și enkefaline (Cutz și colab., 1981) ridică și problema unei componente nervoase peptidergice locale, în afara celei purinergice modulatorie.

În timp ce substanța P și neurokinina sunt puternic bronhoconstrictoare și stimulatorie ale secreției traheo-bronșice prin mecanismul eliberării de acetilcolină, VIP și enkefalinele modulează în sens inhibitor efectele stimulării colinergice vagale.



Reglarea neuro-reflexă a tonusului musculaturii bronșice se produce predominant pe cale vagală, ca urmare a excitării receptorilor din submucoasa căilor aeriene și transmișiei aferente a impulsurilor nociceptive la nucleul dorsal al vagului (fig. 282).

Iritația căilor respiratorii provocată de diverși poluanți determină reflexul de tuse și bronhoconstricție printr-un astfel de mecanism, eliberator de acetilcolină de la nivelul fibrelor eferente vagale.

### 8.9.2. REGLAREA UMORALĂ

Reglarea umorală a bronhomotricității este, ca și cea nervoasă, sub influența a două categorii de factori, bronhoconstrictori și bronhodilatatori. Dintre factorii umorali bronhodilatatori fac parte în primul rând catecolaminele circulante. În timp ce noradrenalina provine în proporție de până la 90% din terminațiile nervilor simpatici, adrenalina este secretată de țesutul glandular medulosuprarenal. Acționând mai mult asupra beta-receptorilor adrenergici, catecolaminele produc bronhodilație și inhibarea secreției de substanțe bronhoconstrictoare de la nivelul mastocitelor, cum sunt histamina, prostaglandinele  $F_2\alpha$  și leucotrienele.

Prin acest mecanism, descărcările simpatico-adrenergice din timpul efortului fizic relaxează musculatura netedă a bronhiolilor, asigurând ventilația unor volume crescute de aer. La nivel celular, catecolaminele activează, prin intermediul receptorilor beta-adrenergici, adenilat ciclaza membranară și sinteza de cAMP, prevăzută cu proprietăți miorelaxante și bronhodilatatoare.

La rândul său, cAMP este inactivat de către fosfodiesterază, asupra căreia acționează în sens inhibitor teofilina și eufilina. Inhibând inactivarea cAMP de către fosfodiesterază, acestea determină ameliorarea crizelor de astm prin mecanismul acumulării cAMP.

Din substanțele bronhoconstrictoare fac parte histamina, serotonina, SRSA, bradikina, unele prostaglandine și leucotriene, tromboxanul și factorul de agregare plachetară (PAF). Histamina și serotonina sunt eliberate de la nivelul mastocitelor, mai ales în timpul reacțiilor alergice aerogene produse de unele antigene sau substanțe iritante.

SRSA (*slow reactive substance of anaphylaxis*) este un amestec de leucotriene ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) bronhoconstrictoare. Acestea rezultă, împreună cu lipoxinele, din degradarea acidului arahidonic membranar de către 5- și, respectiv, 15-lipoxigenaza. Din același precursor comun prezent în fosfolipidele membranare se formează, sub influența ciclooxigenazei, prostaglandinele A, E, D și  $F_2\alpha$ , prostaciclina și tromboxanul. Toți acești produși de metabolizare ai acizilor grași polinesaturați, de tipul acidului arahidonic sau prostanoic, acționează asupra tonusului muscular bronșolar, determinând bronhoconstricție sau bronhodilație.

Astfel, în timp ce leucotrienele, tromboxanul și prostaglandinele D și  $F_2\alpha$  sunt bronhoconstrictoare, prostaciclina și prostaglandinele A și E sunt bronhodilatatoare. Concomitent cu influențarea bronhomotricității, o parte din metabolizii lipidici contribuie, prin acțiunea capilarodilata-

toare, la producerea exsudatului inflamator și la alterarea activității plachetare. La rândul lor, lipoxinele par implicate în inhibarea activității celulelor *killer*, iar PAF secretat de bazofile, neutrofile și eozinofile participă atât la realizarea bronhoconstricției, cât și a reacției inflamatorii locale.

În general, factorii reglării umorale acționează sinergic cu cei nervoși, prelungind în timp și intensitate proprietățile bronhodilatatoare sau constrictoare ale acestora. Astfel, tonusul bronhomotor este rezultatul interacțiunii unui complex de factori neuro-umoral sistemici și locali. Efectele lor cumulative sau antagonice depind de reactivitatea musculaturii bronșice, densitatea receptorilor specifici și natura excitanților direcți sau reflexi ai căilor aeriene, începând cu substanțele iritante și sfârșind cu diversele alergene, ca factori de agresiune mastocitară și eliberare a substanțelor mediatore locale. Deficitul de receptori beta-adrenergici, de exemplu, a fost incriminat de unii autori (Szentivanyi, 1968) drept principala cauză a spasmului bronșic la astmatici. Odată cu descoperirea prostaglandinelor, leucotrienelor și lipoxinelor în căile aeriene, s-a constatat că problema bronhomotricității normale și patologice este complexă și prezintă încă suficiente necunoscute.

### 8.10. FUNCTIILE NERESPIRATORII ALE PLĂMÂNULUI

Plămânul reprezintă cea mai întinsă membrană biologică datorită suprafeței mari a alveolelor pulmonare, de aproximativ 100—125 m<sup>2</sup>. Mult timp, el a fost considerat ca organ exclusiv respirator. Prin poziția sa de interfață între mediul extern și cel intern, prin bogăția de vase sanguine aparținând circulației sistemice și nutritive, precum și prin diversitatea structurilor celulare, plămânii îndeplinesc o serie de funcții independente de cele respiratorii. Funcțiile nerespiratorii ale plămânilor pot fi grupate în trei mari categorii:

- funcția antitoxică;
- funcția metabolică;
- funcții accesorii de rezervor sanguin, filtru, control volemic etc.

#### 8.10.1. FUNCȚIA ANTITOXICĂ

Plămânul constituie nu numai o barieră împotriva pătrunderii în organism a diverselor substanțe și particule, ci și un organ prin care se pot realiza atât debarasarea de substanțe nocive, cât și introducerea în organism a unor substanțe farmacodinamice. Astfel, funcția antitoxică a plămânului se realizează prin următoarele procese:

- de apărare împotriva agresiunilor aerogene;
- de epurare a substanțelor volatile din sânge;
- de absorbție a plămânului.

Apărarea împotriva agresiunilor aerogene constituie un mecanism de protecție alveolară împotriva unor substanțe particulare, ca: pulberi



inerte, agenți microbieni, substanțe antigenice, gaze toxice etc. Protecția alveolară se realizează prin mijloace nespecifice și specifice.

*Mijloacele nespecifice de protecție* sunt reprezentate prin mecanisme fizice de filtrare și epurare, dublate de mecanisme biochimice.

*Mecanisme fizice.* Particulele solide pătrunse odată cu aerul inspirat suferă un proces de filtrare aerodinamică, în urma căruia sunt depuse la nivelul mucoaselor nazo-faringiene și traheo-bronșice. În nazo-faringe sunt reținute particulele mai mari de 10  $\mu\text{m}$ , iar cele de 3—10  $\mu\text{m}$  realizează un impact cu mucoasa traheo-bronșică, depunându-se pe aceasta.

Particulele de 1—3  $\mu\text{m}$  pot depăși bariera traheo-bronșică și ajung în alveole, unde se vor depune prin sedimentare.

De la nivelul celor trei segmente — nazo-faringian, traheo-bronșic și alveolar — particulele vor fi eliminate printr-un mecanism de epurare, reprezentat de *sistemul de transport ciliar*, întregit de *sistemul mecanic de transport bronhiolo-alveolar*.

Sistemul de transport ciliar este format din aparatul muco-ciliar, numit elevatorul muco-ciliar, datorită rolului său de îndepărtare a particulelor depuse la suprafața mucoasei. Aceasta conține două tipuri de celule secretoare de mucus: celulele epiteliale mucoase și seroase. Secreția lor este bogată în glicoproteine, lizozim și imunoglobuline. La aceasta se adaugă secreția glandelor submucoase. La rândul lor, celulele epiteliale ciliate sunt cele mai numeroase celule ale epiteliului bronșic. Fiecare celulă este formată dintr-un corp bazal și un mare număr de cili ancorați în citoplasma celulară. Deplasarea lor într-o singură direcție se datorește contracției filamentelor microtubulare sub influența energiei furnizate de hidroliza ATP. Mișcarea cililor cu direcția dinspre interior spre exterior face ca mucusul de la suprafața căilor respiratorii să fie îndreptat spre exterior. Viteza de transport a particulelor este de 10—20 mm/min, astfel încât într-o oră se elimină 90% din substanțe.

Tusea și strănutul împreună cu activitatea muco-ciliară asigură o parte din evacuare pe cale aeriană și o parte pe cale digestivă, prin deglutiția secrețiilor.

Sistemul mecanic de transport bronhiolo-alveolar realizează epurarea particulelor sedimentate în alveole și este format din *surfactant* și *macrofagul alveolar*. Surfactantul este pelicula tensioactivă secretată de pneumocitele de tip II ce acoperă suprafața alveolară, cu rol antiatelectazic protector și de transport. El este format din fosfolipide tensioactive, având ca principal constituent 1,2-dipalmitoil lecitină. Datorită mobilității sale la suprafața peliculei de lichid alveolar, surfactantul este antrenat împreună cu particulele depuse spre exterior.

O parte din particulele depuse în alveole sunt captate de macrofagele alveolare, celule libere în număr de 2—3 la 10 alveole, cu rol de fagocitare și epurare a particulelor. Epurarea poate fi interstițială (intraparenchimotoasă) sau externă, prin mișcări ameboide ale macrofagului spre orificiul bronșolar. Majoritatea macrofagelor ajung în căile aerice

de eliminare, fiind înlocuite de noi celule, un număr oarecare revenind în parenchimul pulmonar. Epurarea bronhiolo-alveolară este lentă în comparație cu cea realizată de sistemul de transport expectorant la nivel traheo-bronșic, durând de la câteva zile până la câteva săptămâni.

Eficiența funcției de apărare este evidențiată de faptul că numărul bacteriilor în aerul expirat este mult mai mic decât în cel inspirat.

*Mecanisme biochimice.* În secrețiile bronșice și în surfactant există compuși biochimici cu acțiune asupra particulelor microbiene. Unii compuși, precum lizozimul și esterazele, acționează ca enzime de suprafață. Alții, ca enzimele lizozomale, transferinele bacteriene,  $\alpha_1$ -antitripsina, kaliceina și interferonul au efect inhibitor asupra dezvoltării florei microbiene. Existența interferonului conferă posibilitatea unei acțiuni exercitate de către macrofage asupra virusurilor inhalate.

În afara prelucrării metabolice nespecifice intrafagocitare, cu ajutorul hidrolazelor lizozomale în macrofagul alveolar, asupra florei microbiene acționează și factorii imunitari reprezentați de anticorpii neutralizanti sintetizați de celulele imunocompetente ale mucoasei bronșice. La distrugerea antigenului concură trei linii succesive de anticorpi: mucoasă, submucoasă și intravasculară. Imunoglobulinele de secreție, deși sunt de tip IgA, se diferențiază de cele serice, având o configurație deosebită. La nivelul submucoasei predomină imunoglobulinele: IgG și IgM specifice.

În cazul unor agresiuni repetate asupra plămânului, blocajul exercitat de acesta în fața particulelor aerogene crește progresiv și în paralel cu capacitatea de epurare și fagocitare.

În agresiunile aerogene, mărimea și structura chimică a particulelor prezintă importanță mai mare decât densitatea acestora. Aerul inspirat conține aproximativ 20 000 de bacterii pe  $\text{m}^3$  și plămânul luptă împotriva acestora atât prin mijloace comune de epurare a particulelor, cât și prin mijloace speciale antimicrobiene, de apărare specifică și nespecifică.

Celelalte substanțe străine din aerul inspirat sunt metabolizate de către celulele Clara (celule epiteliale bronșiolare neciliate).

Epurarea substanțelor volatile din sânge este posibilă datorită faptului că membrana alveolo-capilară este permeabilă pentru acestea. În clinică, halena respiratorie este unul din semnele caracteristice ale acidocetozei diabetice (miros acetonice), în coma hepatică (miros caracteristic dat de metilmercaptan) sau mirosul de amoniac din coma uremică.

Alcoolul se elimină prin plămâni și respirație, fapt folosit în medicina legală ca test al alcoolemiei la șoferi. Unii solvenți organici, ca eterul, acetona, oxidul de azot, administrați parenteral sau aplicați pe piele, se elimină prin respirație. În clinică, capacitatea de eliminare a substanțelor volatile prin plămâni se poate folosi în tehnicile de determinare a vitezei circulației sanguine, a debitului cardiac și a volumului pulmonar prin injectarea intravenoasă de eter.

Absorbția la nivelul plămânului se realizează prin procesul de difuziune. S-a demonstrat că introducerea intratraheală de manitol sau in-

sulină face ca aceasta să ajungă în sânge de 24 de ori mai repede decât prin membrana intestinală. De asemenea, drogurile liposolubile străbat membrana alveolo-capilară de 40 de ori mai rapid ca pe cea intestinală și de încă două ori mai repede dacă administrarea se face sub formă de aerosoli. În terapeutică se folosește curent această cale de administrare a unor medicamente aerosolizate.

### 8.10.2. FUNCȚIA METABOLICĂ

Pe plan metabolic, plămânul este implicat atât în metabolismele glucidic, protidic și lipidic, cât și în metabolizarea unor hormoni și mediatori chimici cu deosebită importanță fiziologică și fiziopatologică.

În metabolismul glucidic, implicațiile plămânului au fost dovedite experimental prin determinarea consumului de glucoză pe preparate de celule izolate de plămân și prin dozarea arterio-venoasă a concentrației lactaților și piruvaților la intrarea și ieșirea din plămân. S-a stabilit că, deși plămânul reprezintă doar 2% din greutatea corporală, utilizează 4% din consumul total de glucoză al organismului. Acest consum mare se explică în parte prin aceea că macrofagul alveolar folosește energia rezultată din fosforilarea oxidativă, spre deosebire de celelalte macrofage, care utilizează glicoliza anaerobă.

În metabolismul lipidic, plămânul intervine prin trei procese: lipopexie, lipoliză și lipogeneză.

*Lipopexia* pulmonară este realizată prin filtrarea și reținerea în plămân de chilomicroni absorbiți în intestin. Se pare că aceștia sunt extrași din circulația venoasă pulmonară, unde au ajuns pe cale limfatică de la intestin. La câine, 35—48% din chilomicroni nu se găsesc nici în ficat, nici în țesutul adipos, ceea ce dovedește că au fost reținuți de către alte organe.

*Lipoliza* se produce în parenchimul pulmonar prin beta-oxidarea acizilor grași, producerea de radicali acetati și furnizarea unei mari cantități de energie folosită în procesul de lipogeneză. Lipoliza este mai crescută în perioadele postprandiale și poate fi inhibată prin derivați ai fenotiazinei.

*Lipogeneza* pulmonară constă în sinteza de fosfolipide la nivelul pneumocitelor bogate în mitocondrii. Sinteza de fosfolipide este posibilă prin consumul de acizi grași proveniți din alimentație și care, supuși beta-oxidării, furnizează energia necesară. Fosfolipidele intră în compoziția surfactantului, a cărui importanță a fost menționată, și care necesită a fi continuu înlocuit, deoarece se degradează rapid și este în cea mai mare parte eliminat pe cale muco-ciliară sau reabsorbit de celulele suprafeței alveolare. Ca substanțe biologice active de natură lipidică, plămânul sintetizează din acidul arahidonic al fosfolipidelor membranare mari cantități de prostaglandine, mai ales de tip  $E_1$ ,  $E_2$  și  $F_2\alpha$ , prevăzute cu acțiuni locale asupra musculaturii bronșice și circulației pulmonare.

Injectarea intravenoasă de prostaglandină  $F_2\alpha$  la animal produce bronhoconstricție și creșterea rezistenței căilor aeriene, iar cea de prosta-

glandină  $E_1$  și mai ales de  $E_2$  produce bronhodilatație, chiar în condițiile administrării de histamină, serotonină sau ale excitării vagului, cu acțiuni puternic bronhoconstrictoare. Relaxarea bronșiară este de zeci de ori mai eficientă dacă administrarea prostaglandinelor se face sub formă de aerosoli. Bronhodilatația prostaglandinică nu se exercită prin receptorii beta-adrenergici, deoarece nu este inhibată de propranolol. Și la om s-a constatat bronhoconstricție după inhalarea de prostaglandină  $F_2\alpha$  și bronhodilatație urmată de creșterea VEMS la astmatici după administrare de prostaglandine E sub formă de aerosoli.

În afara prostaglandinelor, plămânii sintetizează prostaciline, tromboxani și leucotriene. În timp ce tromboxanii sunt agreganți plachetari și bronhoconstrictori, prostacilinele sunt antiagregante și bronhodilatoare moderate. La rândul lor, leucotrienele sunt puternic bronhoconstrictoare, SRSA eliberat în anafilaxie este un amestec de leucotriene  $C_4$ ,  $D_4$  și  $E_4$ . Ca și ficatul, plămânul este și loc de inactivare a lipidelor biologice active.

În metabolismul protidic, rolul plămânului se evidențiază prin posibilitatea de a sintetiza proteine. Prin utilizarea de aminoacizi marcați s-a observat stocarea în cantitate mare a acestora în plămân. S-a stabilit, printre altele, că la nivelul plămânului se găsesc celule specializate care sintetizează substanțe proteice complexe cu activitate biologică mare. În favoarea implicațiilor plămânului în metabolismul proteic pledează și bogăția de enzime de la acest nivel. Astfel, după țesutul cerebral, plămânul este cea mai bogată sursă de tromboplastină. Mari cantități de enzime proteolitice, de tipul kalikreinei și enzimei de conversie, se găsesc în plămâni.

Unele peptide vasoactive, ca angiotensina I sau bradikina, sunt metabolizate cu ocazia traversării plămânului. Perfuzarea plămânului cu o soluție de angiotensină I, de exemplu, determină apariția de angiotensină II, pe lângă alți produși de degradare în lichidul colectat. Din soluția de perfuzie ce conține serotonină, noradrenalină, histamină și bradikinină, plămânul reține aproape în totalitate această ultimă substanță. Perfuzarea plămânului de pisică cu o soluție ce conține bradikinină a demonstrat că la o singură trecere a soluției prin plămân, 80% din acest polipeptid este captat și inactivat. Enzima de conversie a angiotensinei I în angiotensină II face și oficiul de factor inactivant al bradikininei. Hipoxia acută scade activitatea enzimei respective, cu consecințe vasculare locale și generale. Creșterea spectaculară a enzimei de conversie imediat după naștere asigură creșterea presiunii în circulația pulmonară și deschiderea canalului arterial.

Totodată, evidențiindu-se o activitate locală întinsă a dopa decarboxilazei, se admite că în plămân se sintetizează și o oarecare cantitate de catecolamine. Pe de altă parte, prezența monoaminoxidazei, enzimă de degradare a adrenalinei și serotoninici, demonstrează că plămânul este un organ în care procesele de sinteză sunt întregite de importante procese de degradare.

## 8.10.3. FUNCȚIILE ACCESORII ALE PLĂMÂNULUI

Aceste funcții au rolul de a menține homeostazia organismului, deoarece prin plămân, în timp de câteva minute, trece întreaga cantitate de sânge a organismului.

**Funcția de rezervor de sânge** este asigurată de bogăția imensă a capilarelor circulației funcționale, plămânul conținând în condiții de repaus 10—12% din volumul total de sânge. Acesta suferă mari variații în raport cu distensibilitatea sistemului arterio-venos, controlată de substanțele vasoactive locale și generale.

**Funcția de filtru** al circulației pulmonare este îndeplinită prin capacitatea de a reține din circulație, pe lângă elemente figurate normale, și produși ca: hematii și leucocite aglutinate, coaguli de fibrină și grăsimi, mici emboli patologici sau celule tumorale.

După creștere și reținere, aceste particule sunt distruse de enzimele proteolitice conținute în cantitate mare de plămân.

**Funcția de control al presiunii sanguine pulmonare** este realizată fie prin echilibrul dinamic dintre inactivarea bradikininei, cu efect hipotensor, fie prin transformarea angiotensinei I în angiotensină II, cu efect puternic vasopresor, de către enzima de conversie care posedă și proprietăți bradikinizice.

Plămânul participă și la menținerea fluidității sângelui, atât prin capacitatea sa de rezolvare a cheagurilor sub acțiunea plasminei, rezultată din activarea plasminogenului, cât și prin sintetizarea unor mari cantități de heparină.

**Funcția de reglare a balanței hidroelectrolitice:** plămânul elimină prin respirație mari cantități de apă și căldură, suplinind la animalele lipsite de glande sudoripare secreția sudorală. Polipneea termică, de exemplu, este cunoscută la câine. Odată cu apa se elimină și mari cantități de electroliți, iar prin cei 15—30 osmoli de bioxid de carbon eliminați în 24 de ore participă, alături de organele de excreție, la menținerea constantă a reacției ușor alcaline a mediului intern.

## 8.11. FENOMENELE AUSCULTATORII PULMONARE

Mișcarea aerului prin sistemul de conducte aerifere produce în anumite condiții zgomote specifice. Cunoașterea atât a caracteristicilor normale ale acestora, cât și modificările pe care le comportă în cadrul diferitelor circumstanțe patologice sunt indispensabile pentru diagnosticarea afecțiunilor aparatului respirator. Trecerea aerului prin tubulatura bronșică, în timpul mișcărilor respiratorii, produce zgomote numai la modificările bruște de calibrul. Aparatul respirator poate fi reprezentat ca un tub care are două puncte în care se creează aceste condiții. La nivelul orificiului glotic are loc prima micșorare bruscă a diametrului conductei acriene, urmată de o lărgire evidentă (traheca). Aici se produce zgomotul glotic, sau laringo-traheal. La nivelul bronhiolilor supralobulare

se găsește o a doua stricțură, urmată de o creștere a calibrului tubului respirator (lobulul cu alveole pulmonare), unde se ascultă murmurul vezicular. Mecanismul celor două zgomote respiratorii s-a probat și experimental. Astfel, secționarea traheei la un animal de experiență, sub cartilajul cricoid, determină dispariția primului zgomot, cu menținerea murmurului vezicular.

Dimpotrivă, păstrarea zgomotului laringo-traheal și dispariția murmurului vezicular apar după secționarea bilaterală a vagului, care produce o paralizie a sfîcterului bronhiolilor supralobulare și în condițiile păstrării intacte a traheei.

Între aceste două puncte nu se mai creează situații care să favorizeze apariția de zgomote respiratorii, bifurcația, urmată de diminuarea calibrului bronhiolilor realizându-se în mod progresiv și uniform.

**Zgomotul laringo-traheal** se percepe anterior, în dreptul sternului, mai aproape de trahee, iar, pe fața posterioară a toracelui, în spațiul interscapulo-vertebral, mai aproape de linia mediană (coloana vertebrală). Durata și intensitatea acestui zgomot sunt mai accentuate în expir, dar tonalitatea sa este mai ridicată în timpul inspirului.

Acest zgomot diminuează progresiv, pe măsură ce auscultația se face mai departe de focarul maxim, fiind înlocuit treptat cu murmurul vezicular. Procesele patologice de condensare pulmonară pot amplifica acest zgomot, auscultația sa fiind posibilă în aceste situații și în zona corespunzătoare parenchimului.

**Murmurul vezicular** generat în zona bronhiolilor supralobulare este prezent dacă alveolele pulmonare și bronhiolele sunt permeabile. Se ascultă în ambele faze ale respirației, pe întreaga suprafață pulmonară, cu durată mai mare în timpul inspirului, deoarece numai în prima parte a expirului există zgomot respirator.

Cea mai importantă manifestare expiratorie este însă fonația.

## 8.12. FONAȚIA

Manifestările fonatorii sunt consecința vibrației corzilor vocale la trecerea aerului expirat sub presiune prin glota închisă. Semnalul acustic produs în timpul vorbirii sau cântatului este caracterizat prin doi parametri variabili, reprezentați de înălțimea sunetului și de structura lui fonetică, cu mecanisme de producere și localizare diferite. În timp ce mecanismul care realizează emisia și înălțimea sunetelor, denumit fonație, este localizat la nivelul laringelui, mecanismul care determină structura fonetică a sunetelor asigură articularea acestora în cavitatea orală cu rezonanță nazo-faringiană.

Laringele ca organ vibrator are o structură complexă, adaptată funcției respiratorii, pe de o parte, și fonatorii, pe de alta. Componenta vibratoare este reprezentată de corzile vocale, alcătuite din mușchii tiroaritenoidieni, țesut membranos și ligamentul vocal, dispuse între carti-

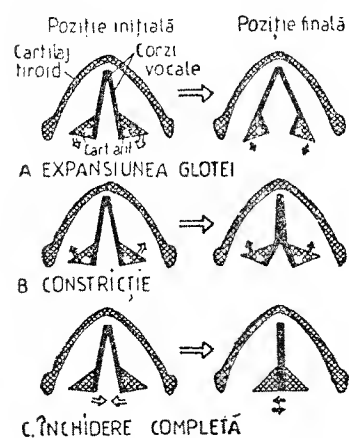


Fig. 283. Expansiunea și închiderea glotei.

mușchilor cricoaritenoidieni laterali, tracționând cartilajele aritenoidiene înainte și lateral, asigură respirația normală (fig. 283).

Tensiunea corzilor vocale este reglată de mușchii cricotiroidieni și elementele musculare ale acestora (mușchii vocali). Con tracția lor controlează forma groasă sau subțire a corzilor vocale și diferitele tipuri de fonație. Mucoasa laringelui are rol de protecție, asigurând umezirea și purificarea aerului inspirat. Inervația este de origine vagală, fiind asigurată din punct de vedere senzitiv de nervul laringian superior, iar din punct de vedere motor de către laringeul inferior, ram al nervului recurent.

**Mecanismul fonației.** Prima etapă în realizarea emisiei de sunet, vorbirii sau cântatului o reprezintă pregătirea pentru expir. În această primă etapă, glota este închisă sau ușor întredeschisă. În consecință, presiunea subglotică crește progresiv, ca urmare a micșorării volumului cutiei toracice din timpul expirului. Valorile acestei presiuni sunt în mod normal de 4–6 cmH<sub>2</sub>O, dar pot să ajungă până la 20 cmH<sub>2</sub>O sau chiar mai mult, determinând împingerea laterală a corzilor vocale. Ca urmare, aerul trece prin glota strâmtorată spre cavitatea nazo-faringiană, cu o viteză mult mai mare decât la nivelul traheei, determinând vibrațiile corzilor vocale.

Fluxul rapid al aerului creează un vacuum parțial între corzile vocale, din cauza fenomenului Bernoulli, care, ducând la scăderea presiunii, reînchide glota și procesul de oscilație a corzilor reîncepe, odată cu creșterea presiunii subglotice. Întreruperea curentului de aer cu frecvența ritmului oscilațiilor determină frecvența sunetului emis.

Numărul închiderilor și deschiderilor glotei pe unitatea de timp, adică frecvența fundamentală a sunetului, depinde atât de tensionarea corzi-

lajul tiroid, anterior, și cartilajele aritenoidiene, posterior, având la bază cartilajul cricoid.

Cartilajele aritenoidiene, fiind situate în partea superioară a marginii posterioare a cartilajului cricoidian, se pot roti în jurul propriei lor axe, apropiindu-se sau îndepărtându-se unul față de altul.

Poziția și controlul gradului de întindere a corzilor vocale sunt realizate de către mușchii laringelui. Rolul acestora este de a ajusta deschiderea glotei și tensiunea corzilor vocale.

Astfel, contracția mușchilor cricoaritenoidieni posteriori, trăgând îndărăt cartilajele aritenoidiene, îndepărtează corzile vocale, expansionându-le. La rândul său, mușchiul aritenoid transvers apropiere cartilajele aritenoidiene, favorizând vibrația lor în timpul expirului. În schimb, contracția

lor vocale, cât și de presiunea subglotică. Ambii parametri pot fi modificați de către musculatura laringelui și toracelui. Astfel, cu cât tensiunea la nivelul corzilor vocale (ori presiunea subglotică) este mai mare, cu atât frecvența sunetului produs va fi mai înaltă și, în consecință, frecvența sunetului emis în timpul vorbirii sau al cântatului poate fi modificată voluntar. La rândul lor, particularitățile anatomice individuale (de exemplu, lungimea corzilor vocale) determină variații în comportamentul oscilator, făcând posibilă clasificarea vocilor în bas, tenor, alto și soprană.

Producerea și menținerea aceluiași ton implică coordonarea extrem de fină a activității mușchilor care participă la realizarea sa.

Un rol deosebit îl au, în această situație, atât proprioceptorii de la nivelul mușchilor și mucoasei laringiene, cât și mecanismele de *feed-back* auditiv. Modificarea intensității tonului, cu menținerea constantă a frecvenței, poate avea loc numai prin relaxarea mușchiiului cricotiroidian. Această relaxare este obligatorie pentru a compensa creșterea presiunii subglotice și a antrena o ușoară modificare de frecvență. Astfel de modificări au fost evidențiate prin înregistrări electromiografice din mușchii respectivi.

Importanța mecanismului de *feed-back* auditiv este evidențiată în situațiile de surditate congenitală, când vorbirea nu poate fi învățată.

În cazul vorbirii în șoaptă, corzile vocale nu oscilează. Ele se mențin lipite una de alta, lăsând doar o mică deschidere triunghiulară în zona cartilajelor aritenoidiene. Trecerea aerului prin această porțiune intercartilaginoasă a fantei glotice produce un zgomot care poate fi folosit pentru articulare și astfel se produce vocea șoptită.

**Articularea sunetelor.** În laringe, producându-se sunete nearticulate, vocea articulată se obține prin modificarea acestora la nivelul cavității bucale, al faringelui și al cavităților nazale. Trei organe principale participă la articularea sunetelor. Acestea sunt: buzele, limba și palatul moale.

După ce iese din glotă, aerul străbate cavitățile: faringiană, bucală și nazală. În timpul vorbirii, aceste regiuni suferă o serie de modificări care contribuie la realizarea sunetelor articulate.

Astfel, nazo-faringele și părțile adiacente, putând fi separate de oro-faringe prin vălul palatin, modifică configurația cavității bucale atât prin schimbarea poziției limbii și obrazilor, cât și prin participarea musculaturii de la nivelul palatului moale. La rândul său, limba poate realiza un perete despărțitor, creând două compartimente la nivelul cavității bucale.

Spațiile tractului vocal au o frecvență naturală, proprie, dependentă de configurația lor momentană. Când frecvențele naturale ajung în tractul vocal de rezonanță, se produce o amplificare deasupra intensității prag, astfel încât ele devin auzibile. Rezonatorii sunt reprezentați de gură, nas, sinusurile nazale asociate, faringe și chiar de cavitatea toracică. Fiecare din aceștia poate avea configurații diferite, oferind tractului

vocal posibilitatea să realizeze frecvențe naturale variabile. Calitatea vocii articulate depinde de aceea a rezonatorilor.

Pentru fiecare articulare, există o poziție particulară a pomelilor, limbii, vâului palatin, specifică benzii de frecvență și, astfel, sunetul articulat se aude în momentul când cavitățile devin rezonante. Benzile de frecvență caracteristice diferitelor poziții se numesc tonuri. Ele depind numai de configurația tractului vocal și nu de sunetele produse de laringe.

Fenomenul de rezonanță reprezintă factorul esențial în articularea sunetelor. Acest lucru poate fi dovedit experimental prin înlocuirea aerului cu heliu. În aceste condiții, proprietățile rezonatoare ale tractului vocal sunt alterate, vorbirea devine de neînțeles și chiar oscilațiile corzilor vocale nu mai sunt variabile.

Numeroase alte condiții normale și patologice pot altera fonația și vorbirea articulată. Acestea pot fi obiectivate cu ajutorul tehnicilor electro-fiziologice de explorare a fonației, de tipul electrologografiei, care constă în înregistrarea oscilografică simultană a cuvintelor și vibrațiilor corzilor vocale. În timp ce oscilografia cuvintelor înregistrate magnetic (fonogramă) oferă indicații asupra amplitudinii, frecvenței, timbrului și duratei sunetelor, glotografia întregeste tabloul informațiilor oferite de electrologografie cu date asupra mișcărilor corzilor vocale. Astfel se pot obiectiva diversele tipuri de disartrii (neurologice, psihiatrice etc.), evoluția lor și eventualul beneficiu terapeutic.

## 9. FIZIOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

### 9.1. ALIMENTAȚIA

**Alimentația, factor fundamental de mediu.** Alimentele constituie principala sursă de energie indispensabilă diverselor forme de activitate vitală.

Viața nu poate fi concepută fără necesitatea încorporării substanțelor nutritive, pe seama cărora se desfășoară procesele vitale. Asimilarea și dezasimilarea continuă, prin transformarea și metabolizarea substanțelor nutritive, oferă materiei vii atât energia necesară întinerii vieții în condiții de repaus și efort, cât și elementele materiale necesare refacerii structurilor celulare uzate.

Ca factor fundamental de mediu, alimentația este știința relațiilor biologico-medicale dintre produsele alimentare și om, în toată complexitatea lor.

Socotită de unii autori ca cel mai important factor de mediu, alimentația are o influență considerabilă asupra organismului, influență care, cel mai frecvent, nu-și dezvăluie efectele întotdeauna imediat, ci cumulativ în timp.

Prin conținutul în trofine (principii alimentare), produsele nutritive îndeplinesc un rol plastic, energetic și funcțional.

Între trofinele absorbite din tubul digestiv și cele plasmatiche, ca și între acestea și cele tisulare, există un echilibru dinamic.

Pentru realizarea unui bilanț echilibrat, între ceea ce omul metabolizează și pierde și ceea ce el primește din mediul ambiant, este necesară o condiție de bază, și anume, ca rația alimentară să conțină toate trofinele esențiale și în cantitate suficientă.

Când mediul îi oferă un aport alimentar optim, organismul poate constitui depozite importante pentru unele trofine (lipide, vitamine hidrosolubile etc.) sau mai puțin importante (glucide, elemente minerale, mai puțin sigur proteine).

Numeroase experimente și observații din ultimele decenii au înfirmat teoria *self*-selecției, după care omul reușește să se alimenteze fiziologic (adecvat). Studii aprofundate au demonstrat că, la animal, capacitatea de discriminare între produsele alimentare incomplete în trofine sau chiar nocive și cele utile se instalează progresiv și prin comparații, un rol determinant jucându-l proprietățile organoleptice ale produselor alimentare. Astfel, dacă șobolanilor li se oferă diferite alimente separat, ei își alcătuiesc un regim echilibrat, în concordanță cu necesitățile. Mai mult, șobolanii cu tulburări endocrine experimentale

își selectează alimentele în sensul captării elementului care lipsește (animalele suprarenalectomizate aleg alimentele ce conțin multă sare, iar cele paratiroidectomizate pe cele bogate în calciu). La om nu s-a putut pune în evidență un astfel de mecanism. Dimpotrivă, criteriile subiective (gust, aromă etc.) pot face ca libera alegere a produselor alimentare să nu fie corespunzătoare necesarului nutritiv, iar mecanismul realizator al selecției să fie altul decât nevoia metabolică; de aceea, rația alimentară stabilită pe baze științifice devine net superioară celei lăsate la libera alegere a individului.

Mai mult decât atât, alimentația fiziologică, ca știință, caută nu numai să apere organismul de efectele unui aport alimentar neadecvat, ci îi menține și crește vigoarea, performanța fizică și intelectuală, fertilitatea, longevitatea, capacitatea de reacție și adaptare.

### 9.1.1. NECESARUL CALORIC AL ORGANISMULUI

Atât condițiile de mediu, cât și reacțiile adaptative ale organismului la solicitări impun un necesar energetic care variază în limite largi, de la individ la individ, și chiar la același subiect, în funcție de particularitățile genetice și de starea fiziologică momentană.

Metabolismul, din punct de vedere termodinamic, se desfășoară pe baza unei relații cantitative, în care sunt implicate patru variabile: travaliul ( $L$ ), pierderea de căldură ( $C_p$ ), depozitarea de energie ( $E_d$ ) și aportul exogen ( $A_e$ ). În acest caz,  $A_e = L + C_p + E_d$ .

Dacă aportul exogen depășește suma travaliului și pierderii de căldură, excesul se depozitează. Dimpotrivă, în cazul în care aportul exogen este inferior sumei travaliului și pierderii de căldură, organismul va apela la rezervele de creștere depozitate, micșorându-le.

În condiții de veghe, neutralitate termică (îmbrăcat  $22^\circ\text{C}$  și dezbrăcat  $28^\circ\text{—}30^\circ\text{C}$ ), repaus fizic și psihic, nevoile energetice bazale sunt de 1 kcal/kg corp și oră, ceea ce pentru un adult de 70 kg corespunde la 1 680 kcal/24 de ore.

Raportate la suprafața corporală, acestea vor varia între 36 și 55 kcal/m<sup>2</sup> și oră, în funcție de sex și vârstă.

La acest necesar bazal se adaugă 250—350 kcal/24 de ore pentru necesitățile igienice zilnice, 300—400 kcal/24 de ore pentru deplasarea în afara locuinței și 75—400 kcal/oră pentru diferite solicitări fizice. La valoarea consumului energetic se mai adaugă acțiunea dinamic specifică a alimentelor (ADS), care reprezintă energia consumată în timpul digestiei și asimilării hranei și care variază în funcție de factorul nutritiv utilizat, fiind mai mică în cazul lipidelor și glucidelor (+4)—(+6) și mai mare în cazul proteinelor (+30%), în medie +10%. Necesarul energetic de activitate este la sexul feminin, în general, cu aproximativ 10—15% mai mic decât la bărbat. Activitatea desfășurată în cursul procesului productiv de 8 ore va adăuga încă un minimum de 500 kcal pentru activitate de birou. Aceasta va duce la 2 400—2 500 kcal/24 de ore necesare vieții sedentare a adultului.

Dacă subiectul efectuează o muncă fizică, necesitățile energetice vor crește proporțional cu intensitatea acesteia. Astfel:

- munca fizică ușoară: 50—90 kcal/oră sau 400—700 kcal/8 ore
- munca fizică moderată: 100—150 kcal/oră sau 700—1 000 kcal/8 ore
- munca fizică grea: 150 kcal/oră sau de la 1 100 kcal/8 ore în sus.

În funcție de intensitatea efortului, nevoile calorice cresc până la 4 500—5 000 kcal în condițiile efortului greu, sau chiar până la 6 000 kcal/24 de ore în efortul istovitor. Având în vedere că este greu să se țină seama de multitudinea de factori care influențează metabolismul energetic din 24 de ore, precum și faptul că populațiile sunt formate din grupe cu particularități fiziologice și de efort diferite, FAO (Organizația pentru alimentație și agricultură) a stabilit un „tip de referință” mediu ce este reprezentat de un subiect, de 25 de ani, cu greutatea corporală de 65 kg, trăind într-un climat cu temperatură medie anuală de  $10^\circ\text{C}$  și 8 ore de muncă, fără efort fizic obositor. Necesitățile în calorii pentru acest standard sunt de 3 000 kcal (2 700 kcal pentru femeie).

Aceste nevoi scad cu vârsta, astfel: 30% pentru fiecare deceniu până la 45 de ani, 7,5% între 45—65 de ani, iar între 65—75 de ani cu 10%. Peste această vârstă nu mai este indicată micșorarea aportului caloric.

Pentru copii, necesitățile calorice sunt diferențiate, de asemenea, pe grupe de vârstă, astfel:

- sugarii 0—1 an: 110—80 kcal/kg corp/zi (descrescător de la trimestrul I la trimestrul IV);
- copii între 1—3 ani: 80—90 kcal/kg corp/zi;
- copii între 4—6 ani: 70—80 kcal/kg corp/zi;
- copii între 7—12 ani: 60—70 kcal/kg corp/zi;
- adolescenți 13—19 ani: 55—60 kcal/kg corp/zi la băieți și 50—55 kcal/kg corp/zi la fete.

Indiferent de particularitățile satisfacerii necesarului variabil de energie, alimentația trebuie să asigure un aport minim al celor șapte grupe de alimente: glucide, lipide, proteine, vitamine, minerale, apă și celuloză.

**Necesarul de glucide al organismului.** Ingestia de glucide este legată direct de rolul lor ca sursă energetică la care organismul apelează în primul rând. Glucidele constituie sursa principală energetică a țesutului nervos și muscular (1 g=4,1 kcal).

Glucidele reprezintă sursa de bază a realizării ciclului citric și, în același timp, exercită o acțiune proteînoprotectoare (de eructare a proteinelor), având în vedere că, în prezența glucidelor, organismul nu apelează la structurile proteice în scop energetic.



Un minimum de glucide este necesar în vederea degradării normale a lipidelor; în absența acestora lanțul metabolic lipidic este viciat și apare acidoza prin corpi cetonici și incomplet oxidăți.

Necesarul glucidic minim este de 100 g/24 de ore.

În mod normal ele trebuie să asigure 60—65% din valoarea calorică a rației alimentare. În acest fel, alimentația unui adult va conține glucide în cantitate de 6 g/kg greutate corporală/24 de ore, ceea ce înseamnă 380—400 g/24 de ore.

Aportul de glucide care depășește frecvent valoarea de 70% din totalul caloric al rației alimentare suprasolicită pancreasul, ducând la epuizarea sa funcțională în ceea ce privește secreția de insulină.

Nevoile de glucide pot varia cu vârsta și starea fiziologică a organismului: la copii necesarul este de 300—500 g/zi, la persoanele în vârstă de 200—300 g/zi, iar în raport cu efortul fizic cerințele pot ajunge la solicitare intensă, până la 500 g/zi.

Glucidele alimentare sunt de origine vegetală (cereale, paste făinoase, cartofi, pâine, fructe) și animală (lapte, ficat, carne etc.).

În același timp, glucidele se pot prezenta în alimentație sub formă de polizaharide (de exemplu, făinoase) sau sub formă rafinată, solubilă, cu moleculă mică: glucoză, zaharoză, levuloză etc. (de exemplu, produsele zaharoase).

Este important ca zaharurile solubile să nu depășească raportul de 1/4 din rația totală de glucide sau 7—10% din valoarea calorică totală a rației, având în vedere aportul lor caloric important, ca și absorbția rapidă și în cantitate mare (adevărat stres glicemic) ce suprasolicită mecanismele neuro-endocrine de reglare și control al glicemiei.

În cazul lipsei din alimentație a glucidelor, rezervele organismului fiind foarte reduse (370 g echivalând cu 1 500 kcal), 80—87% din trebuințele energetice minime (1 500—1 700 kcal/24 de ore) sunt acoperite prin lipide din rezervele organismului, a căror oxidare se face în acest caz incomplet.

Alimentația exagerată cu glucide poate duce, pe de o parte, la carență de vitamina B<sub>1</sub>, întrucât metabolizarea glucidelor necesită această vitamină, iar, pe de altă parte, aportul excesiv de făinoase, prin conținutul bogat în fitină, poate spolia organismul de calciu (formare de fitați de calciu insolubili, ce se elimină prin excrețiile organismului). Între necesarul glucidic și lipidic trebuie păstrat raportul de 4/1, de importanță deosebită pentru realizarea rezistenței organismului față de diverse noxe chimice (funcția antitoxică a ficatului).

**Necesarul de lipide al organismului.** Aportul de lipide este important atât pe plan energetic, cât și plastic, precum și ca sursă de acizi grași esențiali (linolenic, linoleic și arahidonic) și de vitamine liposolubile. În condițiile efortului fizic intens, lipidele reprezintă furnizorul ideal de energie prin marea lor valoare calorică (1 g lipide generează 9,1 cal).

Lipidele din organism pot proveni atât din sursă exogenă alimentară, cât și prin sinteza proprie din glucide și proteine.

Aportul normal de lipide poate varia între limitele de 15—35% din aportul caloric total pe zi, sau de la 30 la 110 g/zi pentru o rație de 3 000 kcal/zi, adică în medie 1 g/kg greutate corporală în 24 de ore.

Introduse în organism, lipidele pot lua următoarele căi: catabolizare, transformare în glucide sau acizi aminați, reînnoirea lipidelor de constituție, depunere sub formă de rezerve mobilizabile.

O importanță particulară o prezintă aportul de acizi grași esențiali, care sunt indispensabili desfășurării proceselor metabolice și care nu pot fi sintetizați de organism în măsura nevoilor pentru menținerea creșterii și troficității.

Ei sunt implicați în formarea moleculelor de lipide complexe, esterificarea colesterolului, în formarea membranelor celulare, în reacțiile de oxido-reducere, în formarea unor enzime, în funcția tiroidiană etc.

Lipidele de origine exogenă au valori nutritive diferite, atât în ceea ce privește conținutul în acizi grași esențiali, cât și raportul dintre acizii grași saturați și nesaturați.

Astfel, grăsimile animale, cu excepția uleiurilor de pește și mamifere acvatice, sunt în general mai sărace în acizi grași esențiali decât cele vegetale (floarea soarelui, soia, arahide).

Pentru utilizarea normală a grăsimilor se recomandă ca raportul dintre acizii grași nesaturați și acizii grași saturați să fie la paritate sau supraunitar, ceea ce, de fapt, se realizează când cel puțin 1/3 din rația de lipide este reprezentată prin uleiuri vegetale bogate în acizi grași esențiali (formula propusă de Keys: 1/3 acizi grași saturați + 1/3 acizi grași nesaturați + 1/3 acizi grași polinesaturați).

Insuficiența de lipide în alimentație duce la apariția unor manifestări nespecifice de denutriție generală (emaciere) și la tulburări de termoreglare.

Excluderea lipidelor din alimentație oprește creșterea, predispune la necroze distale, emaciere, leziuni renale și moarte timpurie.

Creșterea aportului de lipide peste limita maximă determină ca efecte imediate micșorarea randamentului la efortul fizic, apariția fenomenelor de oboseală și intensificarea acidozei din cursul activității musculare intense; în cazul ingestiei crescute de lipide timp îndelungat, apar efectele hipercolesterolemiant și aterogene. Variațiile aportului în funcție de vârstă trebuie să țină seama de faptul că la copii necesarul de lipide este mai crescut, aproximativ 2—3 g/kg/zi (nevoi mai mari de acizi grași esențiali), iar la cei vârstnici, de scăderea ingestiei (odată cu reducerea proceselor metabolice și cheltuielilor energetice) până la 0,6—0,9 g/kg/zi.

În condiții de efort fizic intens sau de temperatură scăzută (ambele cazuri măbind cheltuiala de energie), proporția de calorii furnizate de lipide poate ajunge până la 35% din totalul caloric zilnic.

Alături de necesarul lipidic propriu-zis se situează și aportul unor factori lipotropi, cum este colina, ale cărei surse principale sunt metionina, betaina și lecitina.

Acțiunea acestor factori constă în formarea complexelor fosfolipidice cu rol permisiv în sinteza și degradarea lipidelor, lipsa lor ducând la încălcarea grasă a ficatului.

**Necesarul de proteine al organismului.** Proteinele constituie suportul structural al țesuturilor (20%), sinteza proteică fiind factorul fundamental al vieții. Ele intră, de asemenea, în constituirea anticorpilor, hemoglobinei, enzimelor și hormonilor.

Un individ adult pierde prin catabolizare 70 g proteine/zi.

Necesarul proteic acoperă nevoile atât energetice, cât și plastice ale organismului.

Sub aspect energetic, acesta este important în măsura în care proteinele sunt metabolizate pe cale glucidică, cu eliberarea în același timp de grupuri aminice, inactivate de ficat prin funcția ureopoietică. Utilizarea proteinelor ca substrat energetic are loc numai în cazul în care aportul de glucide este foarte redus.

Proteinele reprezentând suportul structural al vieții, rolul esențial al acestora este cel plastic.

În acest cadru se realizează reînnoirea continuă a structurilor proteice celulare degradate, a proteinelor pierdute prin secrețiile glandulare exocrine și endocrine, descumarea epitelială, distrugerea de celule sanguine, reacții imunitare etc.

Necesarul proteic îmbracă un aspect cantitativ și calitativ.

**Necesarul cantitativ.** Echilibrul dinamic dintre aport și utilizare se apreciază pe baza bilanțului azotat (diferența dintre azotul ingerat și cel eliminat prin excreție sau pierderi — transpirație, descumare etc.). Nevoile cantitative de proteine se exprimă în nevoia de azot minim teoretic și este egală cu 0,30—0,35 g/kg/24 de ore; nevoia de azot minim de întreținere, definită ca aport minim proteic necesar menținerii echilibrului bilanțului azotat în limite fiziologice, este egală cu 1 g/kg/24 de ore; nevoia de azot optim fiziologic, cu ajutorul căreia individul răspunde în bune condiții la diferite grade de solicitare în activitatea fizică și la diverse stări de mediu ambiant, este egală cu 1,4 g/kg/24 de ore (100 g/24 de ore) sau 12,5% din rația calorică totală zilnică.

Pierderile de compuși azotați prin transpirație sunt infime, iar prin fecale pierderea este constantă, de 1,2 g/zi, indiferent de aportul proteic. Aceasta atrage atenția asupra importanței variațiilor eliminării de azot pe cale renală.

În condiții de sănătate și solicitări obișnuite ale organismului, bilanțul azotat este echilibrat la adulți. La organisme în creștere sau în convalescență, bilanțul este în favoarea aportului azotat, iar la organisme în suprasolicitare, bilanțul este în favoarea eliminării azotului.

**Necesarul calitativ.** Valoarea nutritivă a proteinelor nu constă doar în aportul cantitativ, ci și în cel calitativ al proteinelor, oglindit în conținutul de aminoacizi esențiali.

Aminoacizii, componente fundamentale ale proteinelor, sunt clasificați în neesențiali (sintetizabili în organism) și esențiali (nesintetizabili în organism). Aportul proteic trebuie să acopere în primul rând necesarul

de aminoacizi esențiali, cu aceeași obligativitate ca cea pentru asigurarea cantității de acizi grași esențiali, vitamine și oligoelemente. Deficitul sau lipsa lor va determina tulburări de creștere și dezvoltare la copii și în refacere la adulți. Cei 10 aminoacizi esențiali sunt: treonina, arginina, histidina, valina, leucina, izoleucina, lizina, metionina, fenilalanina și triptofanul, fiecare cu rol metabolic și funcțional distinct. Astfel, treonina și izoleucina favorizează absorbția la nivel intestinal a altor aminoacizi, valina asigură menținerea funcționalității ficatului, testiculului, timusului și suprarenalelor, iar metionina este necesară creșterii și dezvoltării, fiind singura sursă de grupări metil în organism și, totodată, factor lipotrop. La rândul său, lizina contribuie la creșterea osoasă și la menținerea funcțiilor genitale feminine, fenilalanina asigură metabolismul tirozinei, noradrenalinei și adrenalinei, în timp ce triptofanul, prin metabolii săi, întreține formarea de compuși chinurenici, pigmenti și serotonină.

Aminoacizii arginină și histidină sunt, de asemenea, necesari organismului uman, sintetizându-se în cantități mici, în condițiile unui exces de acizi aminați esențiali. Histidina este precursorul histaminei și, totodată, participă la sinteza hemoglobinei și acizilor nucleici, iar arginina are rol esențial în urogeneză și în sinteza proteinelor plasmatiche. Aminoacizii esențiali găsindu-se în carne în proporție apropiată celei din organismul uman, aportul proteic trebuie să asigure suficiente proteine de origine animală (40%).

Unele proteine aduc un aport sărac în aminoacizi. Astfel, zeina (proteina din porumb) nu conține lizină și triptofan, gelatina este lipsită de tirozină și triptofan, ceea ce face ca aceste proteine să fie considerate incomplete. La stabilirea regimurilor alimentare se vor avea, deci, în vedere proporțiile optime ale tuturor aminoacizilor esențiali din alimente, disponibilitatea lor simultană, în funcție de gradul de digerabilitate a proteinelor ingerate.

În acest sens, proteinele alimentare au fost împărțite în trei clase, în funcție de conținutul în acizi aminați. Astfel, în clasa I intră proteinele ce conțin toți acizii aminați esențiali și în proporții optime (proteine de origine animală: ovovitulina, ovalbumina, globulina, cazeina etc.); din clasa a II-a fac parte proteinele ce conțin toți acizii aminați esențiali, dar nu în proporție corespunzătoare, 1—3 găsindu-se în cantități mai reduse, fapt ce limitează (factori limitanți) utilizarea celorlalți (glutenina și gliadina din cereale, legumelina din leguminoase uscate etc.); clasa a III-a este constituită din proteine în care 1—2 aminoacizi esențiali, mai ales de tipul triptofan, lizină, absentează (zeina, gelatina).

Valoarea biologică a proteinelor din clasa I este dată și de procentul înalt de azot reținut, net mai bun pentru proteinele animale decât pentru cele vegetale; de aceea, raportul dintre proteinele animale și vegetale trebuie să fie corespunzător, adică minimum 35% (de preferat 40—50%) din proteine să provină din proteine de origine animală.

Factorii care influențează necesarul plastic pot fi grupați, ca și la necesarul energetic, în: a) factori externi reprezentați de solicitările fizice și aport și b) factori interni, reprezentați de vârstă și sex.

Solicitarea fizică influențează bilanțul azotat numai în măsura în care devine epuizantă, consumptivă. Nici efortul intelectual nu reclamă un aport proteic crescut, decât în cazul suprasolicităților (oboseală, surmenaj). S-a remarcat că reducerea orelor de somn, ca și mobilizarea maselor musculare negativează bilanțul azotat, solicitând un aport proteic crescut. În astfel de cazuri, acesta poate atinge 1,5—2 g pe kg corp/zi. Și aportul energetic al alimentației influențează bilanțul azotat, antrenând, în cazul insuficienței, creșterea eliminării azotate. Adăugarea unui aport crescut de glucide și lipide ameliorează rapid echilibrul azotat.

Diferite boli cresc necesarul proteic al organismului, fie prin intensificarea metabolismului și pierderile de materiale azotate proprii (sânge, limfă etc.), fie datorită tulburărilor de digestie proteică. Procesele inflamatorii care însoțesc afecțiunile acute sau cronice, solicitând reacțiile nespecifice sau specifice imunitare, intensifică, de asemenea, pierderile azotate.

Sexul influențează numai în anumite perioade bilanțul azotat: menstruație, sarcină, lactație. În aceste perioade, pierderile și, deci, necesarul devin mai mari, reclamând o creștere uneori substanțială a nevoilor proteice. Astfel, în menstruație se consideră necesar un aport între 1,5—3,3 g proteine/kg și zi, în sarcină 2 g proteine/kg corp și zi, iar în timpul alăptării 2—2,2 g proteine/kg corp și zi.

Vârsta influențează bilanțul proteic în perioadele de creștere și dezvoltare. Dacă pentru adultul de 70 kg, în condițiile unor solicitări obișnuite, este necesar 1 g/kg corp și zi, în perioadele de creștere nevoile proteice sunt mult mai mari: 4—6 g/kg și zi la nou-născutul imatur, 3 g la sugar, 2 g la copil între 1—15 ani, 1,5 g la pubertate.

La bătrâni, cantitatea de proteine necesare este, de asemenea, crescută, 1,5 g/kg corp și zi, întrucât dificultățile de masticatie creează anorexie și preferință pentru alimentele glucidice moi. Un factor esențial al aportului proteic corespunzător îl reprezintă și asigurarea cantităților normale de vitamine și minerale absorbite.

Necesarul de vitamine al organismului. Vitaminele, prin participarea lor la catabolism ca biocatalizatori, stimulează reacțiile de oxidare, anabolice și morfogenetice, intrând alături de enzime și hormoni în grupa de substanțe active.

Vitaminele liposolubile A, D, K și E presupun prezența grăsimilor, pentru a fi vehiculate, și a sărurilor biliare, pentru asigurarea absorbției.

Vitaminele hidrosolubile — complexul B, vitamina PP, vitamina H, acidul pantotenic, acidul folic, vitamina C — participă, în general, în structura coenzimelor implicate în reacțiile catalitice de oxido-reducere eliberatoare de energie sau în sintezele asimilatoare.

Rolul fiziologic al vitaminelor și necesarul zilnic sunt prezentate în tabelul XXIV.

Necesarul de minerale al organismului. Un important rol funcțional este asigurat în alimentație de către minerale (sodiul, potasiul, calciul, fosforul, magneziul) care intră în compoziția tuturor structurilor și umorilor organismului, ca și în majoritatea reacțiilor catalitice, al căror aport și bilanț echilibrat sunt indispensabile desfășurării proceselor metabolice.

TABELUL XXIV

## Rolul fiziologic al vitaminelor și necesarul zilnic

Vitam. ne	Rol fiziologic	Necesar zilnic
<i>Vitamine liposolubile</i>		
Vitamina A	— menținerea troficității epiteliilor în creștere; — procesul vederii (formarea retinului); — funcția de reproducere (dezvoltarea și funcția ovarului, fertilitatea, potența sexuală, mobilitatea spermatozoizilor)	Adult: 5 000 U.I., din care 1/3 caroten Pubertate, adolescență, graviditate: 6 000 U.I.
Vitamina D	— stimularea absorbției intestinale a calciului și indirect a fosforului; — stimularea fosforilării oxidative; — transformarea fosforului organic în fosfor anorganic; — creșterea eliminării de calciu	Adult: 400—600 U.I. Sarcină, lactație: 600—800 U.I.
Vitamina K	— în prezența vitaminei K se elaborează protrombina, proconvertina, factorul antihemofilic B și factorul Stuart; — participă în lanțul respirator ca un catalizator redox	Adult: 0,1 mg Nou-născut: 19 ng Sugar: 1 ng
Vitamina E	— acționează asupra lobului anterior al hipofizei (eliberare de hormoni gonadotropi, elaborare de progesteron, hormoni androgeni); — acțiune antioxidantă; — favorizează sinteza fosfocreatinei; — crește rezistența pereților capilari	Adult: 220 mg
<i>Vitamine hidrosolubile</i>		
Vitamina B <sub>1</sub> (Thiamina)	— acționează sub formă de coenzimă în metabolismul glucidic; — intervine în transformarea glucidelor în lipide și în activarea lipazei pancreatice; — intervine în metabolismul apei;	0,6 mg pentru fiecare 1 000 cal ingerate

TABELUL XXIV (continuare)

Vitamine	Rol fiziologic	Necesar zilnic
	<ul style="list-style-type: none"> <li>— are rol în transmiterea influxului nervos;</li> <li>— are efect permisiv colinergic;</li> <li>— menține tonusul vascular și permeabilitatea;</li> <li>— participă în sistemele enzimatice inactivatoare ale hormonilor estrogeni</li> </ul>	
Vitamina B <sub>2</sub> (Riboflavina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— intră în componența flavin enzimelor transportoare de hidrogen (enzime redox);</li> <li>— rol în mecanismul vederii (retină);</li> <li>— rol în sinteza acidului clorhidric de către mucoasa gastrică;</li> <li>— favorizează imunogeneza;</li> <li>— rol în elaborarea hormonilor corticosuprarenali</li> </ul>	2—3 mg
Vitamina B <sub>6</sub> (Adermina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— intră în constituția transaminazelor, carboxilazelor, racemazelor;</li> <li>— contribuie la formarea aminelor biogene și aminoacizilor;</li> <li>— participă la formarea acidului gamma-aminobutiric;</li> <li>— rol în metabolismul glucidic (scindarea glicogenului);</li> <li>— rol în metabolismul lipidelor (sinteză de acizi grași);</li> <li>— absorbția intestinală a vitaminelor din grupul B;</li> <li>— sinteza de anticorpi</li> </ul>	3—5 mg
Vitamina PP	— reprezintă constituentul de bază al coenzimelor NAD și NADP, care ocupă poziții centrale în metabolismul glucidelor, lipidelor și proteinelor	10—15 mg
Vitamina H	<ul style="list-style-type: none"> <li>— intră în complexe proteice cu funcții de coenzime, ce participă la sinteza acizilor dicarboxilici și tricarboxilici;</li> <li>— acționează în metabolismul aminoacizilor, bazelor purinice, ureei și acizilor grași nesaturați</li> </ul>	150—300 μg

TABELUL XXIV (continuare)

Vitamine	Rol fiziologic	Necesar zilnic
Acidul pantotenic	— rol analog cu cel al coenzimei A (metabolismul intermediar)	10—20 mg
Acidul folic	<ul style="list-style-type: none"> <li>— intră în componența coenzimelor;</li> <li>— intervine în creștere și hematopoieză</li> </ul>	0,5—1 mg
Vitamina C	<ul style="list-style-type: none"> <li>— activează sisteme enzimatice;</li> <li>— contribuie la transformarea dopaminei în noradrenalină;</li> <li>— intervine în metabolismul unor aminoacizi aromatici;</li> <li>— stimulează sistemul hipofizosuprarenal;</li> <li>— acționează ca oxido-reductor reversibil;</li> <li>— contribuie la formarea colagenului și a substanței intracelulare;</li> <li>— metabolismul fierului;</li> <li>— rol antiinfecțios</li> </ul>	Lactație: 50—70 mg Adolescenți: 150 mg

Oligoelementele (fier, cupru, cobalt, zinc etc.), deși sunt prezente în cantități extrem de mici, asigură structura unor enzime, a proteinelor transportoare de oxigen, hormoni și substanțe biologice active; în același timp, ele sunt importante substanțe activatoare și inhibitoare enzimatice.

Rolul și necesarul în minerale al organismului sunt prezentate în tabelul XXV.

TABELUL XXV

## Rolul mineralelor și necesarul zilnic

Elementul mineral	Rol fiziologic	Necesar zilnic
<i>Macroelemente</i>		
Sodiu	<ul style="list-style-type: none"> <li>— principal component al echilibrului acido-bazic și osmotic;</li> <li>— fenomene bioelectrice;</li> <li>— constituent major al echilibrului hidric</li> </ul>	8—10 g

TABELUL XXV (continuare)

Elementul mineral	Rol fiziologic	Necesar zilnic
Potasiul	— rol în excitabilitate, contractilitate; — rol în metabolismele muscular și nervos; — rol în fenomenele bioelectrice	3—4 g
Calciul și fosforul	— menținerea integrității morfo-funcționale osoase; — excitabilitatea neuro-musculară; — permeabilitatea capilară; — coagularea sângelui	Calciu: 0,8—1,5 g Fosfor: 1,3—2 g
Magneziul	— activator enzimatic; — rol în excitabilitatea neuro-musculară; — rol în contracția musculară	0,2 g

## Oligoelemente

Fierul	— intră în structura hemoglobinei cu rol în transportul oxigenului; — intră în structura citocromilor celulari cu rol în oxidarea biologică	10 mg
Cuprul	— participă în structura unor enzime cu rol oxido-reductor; — rol în melanogeneză; — rol în imunitatea celulară	2—3 mg
Cobaltul	— acțiune sinergică cu vitamina B <sub>12</sub> , stimulează formarea eritropoietinei	2 mg/an
Zincul	— intră în structura unor enzime cu rol de oxidare	10—15 mg
Fluorul	— intră în structura țesutului osos	4 mg
Iodul	— intră în structura hormonilor tiroidieni	0,1—0,2 mg

**Necesarul de apă al organismului.** Necesarul hidric al unui adult este de 2 000—2 500 ml pe zi, din care 1 800—2 200 ml sunt de origine exogenă (1 000—1 500 ml lichide ingerate și 700 ml apă conținută în alimente solide sau semisolide), iar 300 ml sunt de proveniență endogenă (apa de oxidație rezultată din metabolism).

Necesarul de apă se adaptează în funcție de intensitatea proceselor metabolice, temperatura mediului și de cantitatea de solviți ce trebuie eliminată.

De asemenea, necesarul hidric variază cu vârsta, astfel:

*Necesarul hidric mediu/kg/zi:*

Vârsta	ml
sub 1 an	150
la 1 an	125
2 ani	120
4 ani	105
6 ani	95
10 ani	80
14 ani	55
18 ani	45
adult	35

**Necesarul de celuloză al organismului.** Fibrele alimentare, structuri conținute în plante, sunt considerate în prezent al VII-lea principiu alimentar, alături de proteine, glucide, grăsimi, vitamine, săruri minerale și apă. Nevoile zilnice sunt de 15—20 g/zi (realizabil prin consumul crescut de fructe, legume, pâine graham etc.).

Fibrele alimentare rețin apa, influențează favorabil activitatea bacteriană, cresc volumul materiilor fecale eliminate și accelerează tranzitul intestinal, contribuind esențial la fixarea și eliminarea unor metale, fitotoxine, virusuri, colesterolului, substanțelor cancerigene etc.

## 9.1.2. RAȚIA ALIMENTARĂ

Cantitatea de factori nutritivi sau de alimente necesare acoperirii nevoilor alimentare ale organismului în unitatea de timp (zi, săptămână) reprezintă rația alimentară.

Rația alimentară trebuie să satisfacă calitativ și cantitativ trebuințele nutritive ale organismului și ea se exprimă fie sub forma nevoilor energetice, fie sub forma nevoilor în factori nutritivi, sau sub forma nevoilor de alimente.

Pentru determinarea rației alimentare se stabilesc întâi nevoile organismului și, în funcție de acestea, se determină conținutul rației în calorii, protide, lipide, glucide, elemente minerale și vitamine, iar apoi, cunoscând compoziția alimentelor naturale, se fixează cantitățile necesare pentru asigurarea aportului energetic și în factori nutritivi.

Acoperirea necesarului energetic trebuie să țină seama de valoarea metabolismului bazal (variabilă în funcție de greutatea corporală, forma

și suprafața corporală, vârstă, sex, stări fiziologice — graviditate, alăptare etc.), la care se adaugă cheltuielile de energie pentru ADS (acțiunea dinamic specifică), asigurarea nevoilor fiziologice și igienice, deplasări, activitatea fizică în funcție de profesiune, aspecte care au fost prezentate mai sus.

O alimentație normală va asigura, în același timp, toți factorii nutritivi aflați în raporturi echilibrate între ei și corespunzători, în același timp, stării fiziologice, condițiilor de mediu și caracteristicilor activității pe grupe de profesii.

Intr-o alimentație rațională:

a) *proteinele* reprezintă 13—18% din valoarea calorică a acesteia, aproape jumătate fiind de origine animală. Pentru copii, aportul proteic atinge 18%, din care 2/3 proteine de natură animală. Un aport ridicat se păstrează și în sarcină și lactație, pentru ca în eforturile fizice foarte mari (peste 4 500 kcal) să scadă la 12%. În cazul activității la temperaturi scăzute, necesarul proteic se suplimentează cu 2—3% față de cel din condiții normale. Prin proteinele de origine animală este asigurat aportul în aminoacizi, dintre care cei esențiali predomină. Creșterea, convalescența, sarcina și lactația solicită maximal acest aport;

b) *lipidele* acoperă 25—30% din necesarul caloric, crescând la copii, în eforturi mari, până la 35—40%. Minimum lipidic este de 50—60 g/zi la o rație de 3 000 kcal, iar maximum de 150—180 g la o rație de 5 000 kcal. Având un coeficient mare caloric, se va evita consumul exagerat de lipide. La temperaturi scăzute, umiditate, vânt, rația lipidică va crește, spre deosebire de eforturile de viteză, eforturile de altitudine, unde va fi scăzută la 15—20%. În sarcină și la copii este necesar să se asigure cel puțin 15—20% lipide de origine animală (ouă, unt, smântână, brânză);

c) *glucidele*, ca principală sursă energetică, acoperă aproximativ 55—65% din necesarul caloric. Necesarul de glucide va varia între 250 și 550 g. Trebuie menționat că glucidele din fructe conțin în proporții adecvate mineralele și vitaminele indispensabile metabolizării lor;

d) *conținutul de minerale și vitamine* este asigurat de alimentația mixtă obișnuită. În cazul vitaminelor, se va ține seama de modul de preparare al acestora și de necesarul momentan. Un necesar predominant energetic va avea suficiente vitamine hidrosolubile, iar necesarul trofic va pune accentul pe vitaminele liposolubile. Pentru a asigura realizarea rației alimentare raționale, se vor introduce în alimentația zilnică alimente cu valoare plastică mare (carne, lapte, ouă, pește și produse derivate), la care se vor adăuga alimente cu valoare energetică (făinoase) și cu conținut bogat în vitamine. Tabelul XXVI cuprinde conținutul de glucide, lipide și proteine al principalelor alimente și valoarea lor energetică raportate la 100 g produs integral asimilabil. Substanțele apropiate din punct de vedere caloric (izocalorice), cât și cele apropiate din punct de vedere al conținutului proteic (izotrofice) pot fi schimbate

între ele pentru a asigura variația regimului alimentar. Chiar alimente din grupe diferite pot fi schimbate între ele, având valoarea calorică și conținutul proteic proporțional. Se va ține seama la calcul de eventualele pierderi prin pregătit și gătit.

TABELUL XXVI

Conținutul în trofine al principalelor alimente și valoarea lor energetică raportate la 100 g produs integral asimilabil

Alimentul	Glucide	Lipide	Proteine	Calorii	Procent neasimilat din 100 g	Necesar alimentar pentru 100 g
Lapte de vacă	4,8	4,0	3,5	68	—	100
Brânză slabă de vacă	—	22,0	17,0	97	—	100
Carne slabă de vacă	—	19,1	21,0	215	30	143
Carne slabă de porc	—	22	20,4	243	20	125
Carne slabă de găină	—	2,5	20,0	128	16	118
Ficat bovine	25	3,5	20,0	146	—	100
Salam	—	21,0	17,4	316	—	100
Șuncă presată	—	21,0	18,4	324	—	100
Crap	—	7,1	18,9	104	55	222
Ouă de găină (cca 50 g)	—	10,5	14,0	148	—	—
Cartofi	18	0,1	2,1	89	15	117
Mazăre verde (boabe)	17	—	8,4	96	53	212
Spanac	4	—	3,5	25	21	126
Varză	4,5	0,3	1,8	33	27	137
Cireșe amare	19,2	—	1,0	80	12	114
Mere	18	—	0,3	74	8	109
Pere	17	—	0,6	73	14	116
Piersici	14	—	0,9	56	12	114
Prune	17	—	0,6	74	15	117
Struguri	22	—	2,1	100	6	107
Vișine	16	—	1,2	65	11	112
Fasole uscată (boabe)	55	1,8	23,0	303	—	100
Mazăre uscată (boabe)	57	1,5	21,5	323	—	100
Pâine grâu albă	53	1,3	10,3	282	—	100
Orez decorticat	83	—	7,6	351	—	100
Griș	82	—	11,2	354	—	100
Paste făinoase	85	—	9,6	360	—	100
Zahăr	100	—	—	410	—	100
Miere albă	84	—	0,4	335	—	100
Unt	—	99,7	1,0	787	—	100
Slănină	—	67,7	10,0	729	—	100
Untură de porc	—	99,6	0,3	925	—	100
Untdelemn	—	100,0	—	925	—	100
Bere 4% alcool	12	—	0,7	51	—	100
Vin alb 8% alcool	13	—	—	60	—	100



O rație alimentară corespunde normelor atunci când s-a procedat la majorarea cantităților de alimente recomandate cu cantitățile care se pierd prin îndepărtarea părților necomestibile, cu pierderi în factori nutritivi, în cursul proceselor de preparare a mâncărilor și pierderile digestive.

Pierderile în factori nutritivi se datoresc dizolvării în apa de spălare sau fierbere (glucide, proteine solubile, săruri), precipitării (săruri) sau distrugerii sub acțiunea temperaturii. Pierderile digestive implică acele alimente care rămân neabsorbite și se elimină prin materiile fecale. Ele se apreciază prin coeficientul de utilizare digestivă (C.U.D.) ce reprezintă procentul de substanțe nutritive absorbit din cantitatea ingerată. În general, produsele de origine animală au un coeficient de utilizare digestivă mai ridicat decât cele de origine vegetală.

Datorită faptului că în condițiile unei alimentații mixte se absorb aproximativ 90—92% din factorii calorigeni, și în proporții variate factorii trofinici, valoarea calorică și trofinică reală a rației absorbite și, de fapt, metabolizate este diferită de cea a rației ingerate.

**Alimentația rațională și munca.** Alimentația este un factor decisiv de contribuție la promovarea și menținerea unei bune capacități de muncă, cu importante implicații în creșterea randamentului. O alimentație rațională, adecvată naturii ocupaționale, va trebui să ia în considerare următoarele elemente:

a) *cheltuiala de energie*: rația alimentară va fi calculată după criteriile care țin seama de cheltuielile bazale, metabolismul de repaus (echivalent mediu = 1,5 kcal/kg/oră), acțiunea dinamic specifică a alimentelor (+10%), coeficientii de utilizare digestivă (C.U.D.), la care se adaugă cheltuielile de energie în funcție de natura profesiei după tabele sau, mai corect, prin măsurarea consumului de oxigen. Observații făcute pe oameni au arătat că restricția ingestiei de alimente micșorează randamentul muncii și, de asemenea, că o rație insuficientă calorică duce la utilizarea proteinelor proprii ca sursă energetică (experimentul Carnegie, experimentul Keys). Tulburări apar chiar dacă rația alimentară este echilibrată optim în ceea ce privește raportul dintre trofine: adinamie, atrofie musculară, degradare fizică și intelectuală.

Încercările de a evidenția creșteri semnificative ale consumului energetic în cursul activității intelectuale nu au dus la rezultate concludente, datorită, probabil, randamentului ridicat al activității neuronilor. Emoțiile, activitățile psihice stresante sunt, dimpotrivă, asociate cu creșterea metabolismului prin intermediul secreției de adrenalină;

b) *aportul de trofine, ritmul de alimentare*: glucidele reprezintă principalul combustibil în activitatea musculară; totuși, alimentația în care grăsimile furnizează mai puțin de 10% din valoarea ei energetică micșorează capacitatea de efort fizic și, în plus, toleranța la frig. Creșterea exagerată a caloriilor provenind din lipide în detrimentul celor din glucide micșorează, de asemenea, capacitatea de efort. Creșterea proporției de lipide în rație, peste 20—25% din rația calorică totală, se recomandă numai celor cu activitate fizică grea (fără datorie de oxigen), având

efecte pozitive asupra randamentului, ca și în cazul muncii la temperaturi scăzute. În caz că activitatea fizică depusă de subiect nu este pe măsura ingestiei de lipide, apare pericolul aterosclerozei.

Cantitatea de proteine trebuie majorată proporțional cu valoarea calorică a rației alimentare, având în vedere că nevoia de proteine a muncitorilor cu activitate fizică este cu cel puțin 50% mai mare decât a celor care practică profesii sedentare.

În ceea ce privește vitaminele, dacă necesitățile au fost atinse, suplimentarea nu mai are valoare. Totuși, unii autori recomandă creșterea ingestiei de vitamine (în special tiamină și niacină) în cazul creșterii cheltuielilor energetice.

În activitatea intelectuală, ca și în eforturile musculare intense, se impune suplimentarea nevoilor organismului în minerale (de exemplu, fosfor). Când efortul se desfășoară în condiții de temperatură ridicată, nevoia de ClNa crește. Printr-o alimentație alcalinigenă, bogată în fructe și legume, sau prin suplimentarea rației cu săruri alcaline, s-a putut prelunge timpul de lucru cu 30—100% și a crescut performanța de efort (Andrier, 1964).

S-au constatat efecte pozitive asupra forței de muncă atunci când: orarul meselor a fost fix, masa principală nu a fost consumată în intervalul de mare activitate fizică sau intelectuală, mesele au fost fracționate iar micul dejun consistent (recomandare valabilă când se lucrează ziua) și, de asemenea, atunci când s-a acordat toată grija ambianței și timpului necesar servirii mesei.

**Alimentația rațională în cursul creșterii și dezvoltării fizice și intelectuale a individului.** Influența alimentației asupra creșterii și dezvoltării a fost demonstrată de multiple observații, experimente și cercetări populaționiste. Astfel, cele mai multe din ipotezele care stau azi la baza fenomenului de accelerație (fenomen de intensificare progresivă de la o generație la alta a tuturor proceselor creșterii și dezvoltării fizice și psihice) pun pe primul plan modificarea alimentației.

Dintre toate procesele care influențează creșterea, sinteza proteică este procesul fundamental. Regimul sărac în proteine are drept efect deficiențe ale creșterii în greutate și înălțime, începând chiar cu produsul de concepție. Numeroase cercetări comparative efectuate în diverse țări au arătat situarea mediei greutății și taliei la valori inferioare, față de martori, la copiii a căror alimentație era carentată mai ales în proteine biologice superioare și, de asemenea, tulburări de comportament, scăderea capacității de elaborare a reflexelor condiționate, pierderea dorinței de explorare etc. Primele șase luni de viață, îndeosebi, și vârsta preșcolară (0—6 ani) reprezintă perioada cea mai vulnerabilă pentru individ în cazul unei nutriții defectuoase.

Promovarea unei bune creșteri și dezvoltări fizice și intelectuale a individului impune în primul rând asigurarea unei alimentații raționale, echilibrată, variată și suficientă calitativ și cantitativ a mamei. O atenție aparte trebuie acordată alimentației sugarului cu lapte matern, cu care s-au obținut cele mai bune rezultate.

**Alimentația rațională și longevitatea.** Se consideră, în general, că nevoile calorice scad cu vârsta odată cu scăderea cheltuielilor energetice. Recomandările F.A.O. privind aportul energetic în funcție de vârstă sunt redată în tabelul XXVII.

TABELUL XXVII

Vârsta (ani)	Restricție pe fiecare etapă %	Restricție cumulativă %	Aportul față de adultul de 25 de ani %
25—35	3	3	97
35—45	3	6	94
45—55	7,5	13,5	86,5
55—65	7,5	21	79
65—75	10	31	69

Odată cu înaintarea în vârstă, rația de glucide va fi moderată, nepășind 300 g/zi, sursa importantă a acestora fiind amidonul și fructoza.

Un deziderat esențial este scăderea grăsimilor din alimentația subiecților de după 40 de ani, mai ales la cei cu activitate fizică redusă. Bătrânii tolerează mai greu ingestia de grăsimi, variațiile lipidelor în sânge sunt mai ample și durabile.

Rația zilnică optimă este în jur de 1 g/kg greutate corporală, acoperind cel mult 20—30% din nevoile calorice. Se reduc cu predilecție grăsimile, uleiurile vegetale având acțiune favorabilă datorită acizilor grași polinesaturați.

Cei mai mulți autori apreciază în prezent că reducerea rației de proteine este o eroare, mai ales că ea se asociază cu deficiențe în masticăție, digestie, absorbție și asimilație. Se recomandă drept rație optimă 1,2—1,5 g/kg corp/zi, din care 50% să fie acoperită din proteine animale bogate în aminoacizi esențiali.

Vitaminele și mineralele ocupă un loc aparte în alimentația longevivilor. Cantități sporite de vitamine se introduc numai pe cale naturală (fructe, legume, brânzeturi proaspete, pâine integrală), evitându-se vitaminoterapia sintetică, care poate duce la dezechilibre riscante la bătrânețe.

Ca substanțe minerale, necesitățile sunt sporite în calciu și fosfor, aportul va fi corect în fier și potasiu, iar sodiul limitat.

**Alimentația de protecție.** Alimentația rațională trebuie să constituie și un important factor de creștere a rezistenței organismului, întrucât a capacității de apărare dobândite mai ales prin anticorpogeneză și mai puțin a sistemului de apărare nespecifică, considerat predominant genetic și afectat, în consecință, de alimentație numai în condiții extreme. Rolul pozitiv pe care îl au întrucât proteinele în apărarea antiinfecțioasă a fost demonstrat prin numeroase experimente. Indiferent de natura agentului patogen, cantitatea, dar, mai ales, calitatea amino-

acizilor încorporați în hrană au o deosebită importanță atât pentru apărarea celulară (fagocitară), cât pentru cea umorală (anticorpogeneză), în mod special.

Alimentația de protecție, prin suplimentarea cu proteine și vitamine, acționează și asupra agresiunii diferitelor substanțe toxice din mediu pătrunse în organism în cazul expunerii ocazionale sau mai îndelungate (noxe profesionale etc.), prin conjugarea și eliminarea acestora și regenerarea enzimelor hepatice.

Principalele criterii ale conceptului de alimentație rațională. Insti-tuirea unei alimentații raționale a individului trebuie să atingă obliga-tor următoarele obiective:

a) asigurarea tuturor trofinelor necesare în cantități optime (pro-teine vegetale și animale, lipide vegetale și animale, glucide complexe și simple, vitamine, minerale, celuloză);

b) asigurarea echilibrului și proporției optime între trofine;

c) realizarea unei concordanțe între nevoi și aport;

d) asigurarea unei bune stări de nutriție, realizată prin cunoașterea valorii nutritive a produselor alimentare disponibile în vederea alcătui-rii unei rații complete și echilibrate, a influenței proceselor tehnologice de preparare asupra alimentelor (distrugere, inactivare etc.), precum și a gradului de utilizare digestivă a hranei ingerate;

e) asigurarea unei alimentații adecvate vârstei, activității profesio-nale, stării fiziologice (graviditate, lactație, copii în dezvoltare), ca și în vederea creșterii rezistenței antiinfecțioase și antitoxice a individului;

f) alimentația diversificată; meniul zilnic să conțină alimente din toate cele șapte grupe în cantități corespunzătoare;

g) asigurarea variației regimului alimentar (fiecare masă să aibă produse atât de origine animală, cât și vegetală, evitarea combinațiilor neadecvate de alimente, de exemplu glucid-glucid, a folosirii aceluiași aliment la două mese în aceeași zi și a aceluiași aliment de două ori la aceeași masă, chiar dacă forma de pregătire diferă;

h) prevenirea nocivității alimentelor și evitarea consumării unui pro-dus alimentar insalubru, ceea ce presupune: cunoașterea sursei agenților biologici și chimici ce pot fi vehiculați de alimentație, mijloacele de pre-venire, respectarea riguroasă a condițiilor igienico-sanitare pe tot cir-cuitul alimentelor;

i) proprietățile organoleptice ale alimentelor să corespundă deprin-derilor consumatorilor (produse salubre, mâncare variată, corect pregă-tită, care să determine și să mențină senzația de sațietate cel puțin 4—5 ore, realizând starea de confort);

j) repartizarea rațională a rației alimentare în cursul zilei (3—4 mese la interval de 4—5 ore, care asigură o cantitate redusă de alimente la fiecare prînz, digestie facilitată, coeficient de utilizare digestivă mă-rit, metabolism favorizat, stare generală mai bună); în cadrul ritmului de trei mese pe zi, repartizația cantitativă va fi următoarea: dimineața — 30%, prînz — 50%, seara — 20%; la ritmul de patru mese pe zi: di-mineața — 25%, gustarea — 15%, prînz: 35—40%, seara: 15—20%;

k) asigurarea rației cu material fibros (efect enterokinetic) și a unui volum corespunzător fiecărei mese (mai mare la cei cu alimentație predominant vegetală și mai mic la cei cu alimentație predominant animală);

l) respectarea condițiilor fiziologice generale de alimentare: fixitatea orelor de masă (condiționarea senzației de foame, condiționarea secreției, motorie, neuro-umorală etc.), asigurarea unei ambianțe adecvate, ordinea felurilor din meniu, temperatura potrivită a alimentelor, acordarea unui timp suficient servirii mesei etc.

Idealul nutrițional spre care se tinde este acela de a furniza organismului cantitatea și calitatea exactă de alimente, de structură și energetice, de care acesta are nevoie la un moment dat.

## 9.2. FIZIOLOGIA DIGESTIEI

Prin digestie se înțelege totalitatea fenomenelor mecanice, chimice și fizico-chimice care asigură procurarea, transformarea, transportul și absorbția substanțelor alimentare în vederea preluării și asimilării lor de către organism.

Ca parte esențială a nutriției, digestia realizează ingerarea, prelucrarea și dezintegrarea alimentelor complexe în principii alimentare simple (nutrimente), pentru a putea fi utilizate la nivelul țesuturilor și organelor în scop plastic, energetic și funcțional.

Pentru a asigura nevoile energetice și plastice ale materiei vii, nutriția cuprinde procese complexe legate de aport (alimentația), de descompunere enzimatică a alimentelor în monomeri cu greutate moleculară mică, capabili de a pătrunde în mediul intern (digestia) și de trecere și transport al acestora la beneficiar (absorbția).

Digestia propriu-zisă se efectuează în mod diferit în seria animală. La unicelulare are loc intracelular, în vacuolele digestive, cu ajutorul echipamentului enzimatic lizozomal; substanțele preluate din mediul extern prin fagocitoză (ingerarea de particule) și prin pinocitoză (ingerarea de substanțe solvite) sunt astfel descompuse până la substanțe elementare, care trec prin membrana vacuolară pentru a fi orientate spre locul de întrebuințare. La pluricelulare, digestia se realizează în lumenul diferitelor segmente ale tubului digestiv, sub acțiunea catalitică a enzimelor, furnizate de glandele mucoase din segmentele respective sau din glandele anexe (salivare, pancreas, ficat). Mediul de reacție joacă un rol hotărâtor în aceste procese catalitice. La rândul său, absorbția devine un proces fizico-chimic complicat, de traversare a nutrimenților prin epiteliul intestinal activ în vederea pătrunderii lor în mediile interne.

La om, etapele amintite sunt bine reprezentate. Digestia constă din înlănțuirea unor complicate procese chimice precedate de fenomene mecanice de micșorare a particulelor alimentare ingerate. Omul fiind omnivor, acțiunea catalitică enzimatică este întărită de mediul lichidian din etajul respectiv al tubului digestiv. Digestia începe în gură, unde alimentele suferă primele transformări mecanice și chimice.

Digestia bucală este dominată de procesele mecanice, prin care alimentele ingerate sunt fărâmițate și amestecate cu salivă; acest act complex motor, conștient, necesită intervenția scoarței cerebrale. Procesele enzimactice sunt sărac reprezentate; ptialina, alfa-amilaza salivară acționează la pH neutru și numai asupra amidonului fiert sau copt, descompunându-l în lanțuri scurte de 2—3 monozaharide.

Digestia gastrică continuă fărâmițarea mecanică a alimentelor începută în cavitatea bucală. Substanțele alimentare sunt reținute în stomac o perioadă suficient de lungă atât în vederea amestecării lor cu suc gastric, cât și pentru acțiunea catalitică exercitată asupra proteinelor și lipidelor de către enzimele specifice, excepție făcând amilaza salivară, ale cărei efecte încetează la scurt timp după pătrunderea alimentelor în mediul gastric acid. La sugar, în stomac este asigurată și digestia parțială a laptelui.

Digestia în intestinul subțire are loc mai ales în prima jumătate a acestuia, prin bogăția enzimatică oferită de suc intestinal și de cel pancreatic, în prezența bilei, asigurând completa descompunere a alimentelor și crearea posibilității de străbateră a mucoasei de către acestea spre mediul intern al organismului. În acest sens, digestia în intestinul subțire este esențială și singura indispensabilă proceselor de nutriție.

În sfârșit, digestia intestinului gros completează într-o oarecare măsură, prin flora saprofită de fermentație și putrefacție, procesele digestive enzimactice. Putrefacția, localizată în a doua porțiune a intestinului gros, se realizează sub acțiunea bacililor putreficus, perfringens, aminofilus și sperogenes, constând din dezaminarea și decarboxilarea resturilor proteice nedigerate, formatoare de baze aminice cu reacție bazică și toxicitate mare: dezaminarea fenilalaninei produce acid benzoic, a tirozinei → fenol, a triptofanului → indol și scatol, a argininei → ornitină și putresceină, a lizinei → cadaverină, a histidinei → histamină etc. Absorbiți, acești compuși sunt conjugați în ficat. Cele două procese se găsesc în echilibru în condiții fiziologice.

Penetrarea și absorbția substanțelor simple prin peretele tubului digestiv se face cu preponderență în intestinul subțire, prin transport pasiv (bazat pe legi fizice) și mai ales prin transport activ (bazat pe legi biologice), asigurând trecerea a peste 90—95% din substanțele ce intră pe cale digestivă în organism. Acest procent ridicat se datorește suprafeței mari a mucoasei intestinului subțire și vascularizației sanguine și limfatice bogate la acest nivel.

Absorbția bucală și cea gastrică, deși prezente, asigură un procent insignifiant în aportul general digestiv. Absorbția în intestinul gros este limitată la apă, glucoză, săruri, ioni ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ), unii acizi aminați, săruri biliare, vitamine, baze azotate. Proprietatea absorbantă a intestinului gros este utilizată în terapeutică în cazul administrării de medicamente pe cale rectală și în cazul clismelor nutritive.

În afară de digestia clasică cavitătară extra- și intracelulară, s-a pus în evidență o a treia formă de digestie, digestia de contact (sau de mem-

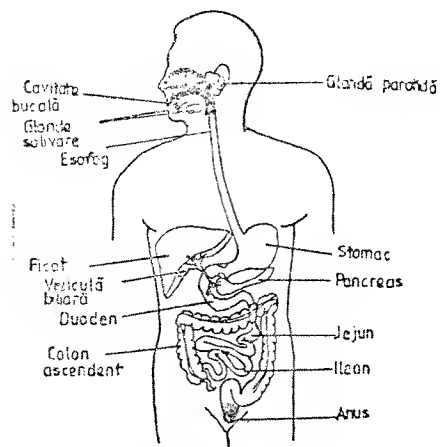


Fig. 284. Reprezentarea schematică a aparatului digestiv.

cu mediul extern prin orificiul bucal și posterior cu faringele, fiind despărțită de fosele nazale prin bolta palatină.

Arcadele dentare împart cavitatea în două compartimente: vestibulul bucal și cavitatea bucală propriu-zisă, în care se găsesc organe specializate: limba și dinții.

Cavitatea bucală este tapetată cu o membrană mucoasă ce se continuă la nivelul buzelor cu un epiteliu stratificat asemănător pielii.

Mucoasa bucală secretă mucus și enzime, dar cea mai mare parte a secreției cavității bucale provine din glandele salivare. Mușchii bucali sunt sub control voluntar, fiind implicați în masticatie și parțial în deglutiție.

Limba este un organ musculo-fibros acoperit de mucoasă prevăzută cu ridicături numite papile (fungiforme și circumvalate), în porții cărora se găsesc mugurii gustativi ce reprezintă receptorii analizatorului gustativ (chemoreceptori).

Faringele este un tub larg prin care trec alimentele și aerul, constituind o răspântie a căilor respiratorie și digestivă, făcând legătura dintre fosele nazale și laringe, precum și dintre cavitatea bucală și esofag. În peretele posterior al faringelui, înapoia limbii, se găsesc amigdalele (țesut limfoid), cu rol în reținerea bacteriilor și toxinelor.

Esofagul, situat în torace, reprezintă un segment tubular, lung de 25–30 cm la individul adult, ce realizează legătura dintre faringe și stomac.

Musculatura esofagului este striată și netedă, inervată de fibre somatice și vegetative, ambele de origine vagală.

brană). Ea apare ca etapă obligatorie în momentul când substanțele alimentare vin în contact cu suprafața externă a membranei celulare intestinale și este asigurată de enzimele structurilor subcelulare (aminopeptidaze, esteraze, lipaze etc.).

**Date de anatomie funcțională a aparatului digestiv.** Aparatul digestiv este format din tubul digestiv și glandele anexe (glandele salivare, ficatul, pancreasul).

Segmentele tubului digestiv sunt reprezentate de: cavitatea bucală, faringe, stomac, intestin subțire (duoden, jejun și ileon) și intestin gros (colonul ascendent, transvers, descendent) (fig. 284). Cavitatea bucală reprezintă prima parte a tubului digestiv, ce comunică în partea anterioară

În porțiunile inițială și finală ale esofagului se găsesc două sfinctere, respectiv sfincterul esofagian superior (faringo-esofagian), format din mușchii cricofaringian striat și constrictorul faringian neted, care previn intrarea aerului în esofag, și sfincterul esofagian inferior (gastro-esofagian), cu musculatură netedă, care previne refluxul gastro-esofagian.

Stomacul, cel mai dilatat segment al tubului digestiv, se găsește în abdomen, având forma de „cârlig de undiță”, cu două fețe (anterioară și posterioară), două margini sau curburi (marea și mica curbura) și două orificii: cardia, prin care comunică cu esofagul, și pilorul, ce asigură legătura cu intestinul subțire.

Din punct de vedere anatomo-funcțional, stomacul prezintă o porțiune verticală, constituită din fundul stomacului (fornix sau camera cu aer) și corpul stomacului, și o porțiune orizontală, formată din antrul și canalul piloric ce comunică cu duodenul prin orificiul piloric.

Mucoasa gastrică este prevăzută cu glande gastrice, și anume: glande cardiale și pilorice, care secretă mucus, glande ale fundului și corpului stomacului, care secretă pepsină, HCl, și celule accesorii, ce secretă mucus.

Intestinul subțire este cel mai lung segment (4–5 m), care se întinde de la pilor la valvula ileo-cecală, prin care se deschide în colonul ascendent. Prima porțiune, duodenul, are forma de potcoavă și cuprinde în concavitatea sa capul pancreasului. Este prevăzută cu glande de tip intestinal. Jejunul și ileonul prezintă la nivelul mucoasei vilozități care măresc suprafața de absorbție.

Intestinul gros, ultimul segment al tubului digestiv, de 1,7–2 m, are în compunerea sa cecul (zonă situată sub valvula ileo-cecală și terminat în fund de sac prevăzută cu apendicele vermiform) și colonul, care formează un cadru prin segmentele sale — ascendent, transvers, descendent și sigmoid; rectul, ultima porțiune a intestinului gros, se termină cu canalul anal, care se deschide prin anus.

Mucoasa intestinului gros nu prezintă vilozități, dar sunt prezente, în schimb, celule care secretă mucus.

**Structura microscopică a peretelui tractului gastro-intestinal** este unitară, reprezentată de următoarele straturi (fig. 285):

a) Mucoasa este formată din epiteliu, lamina propria și muscularis mucosae; lamina propria conține fibre de collagen și elastice, diferite tipuri de glande, noduli limfatici și capilare.

Muscularis mucosae este reprezentată de fibre musculare netede circulare, ale căror contracții formează pliuri ale mucoasei și

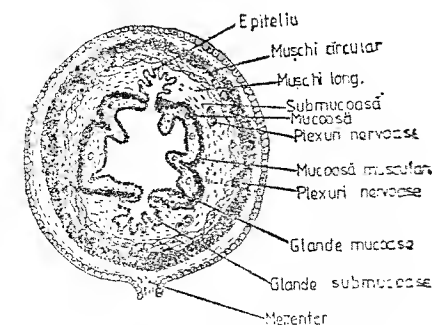


Fig. 285. Structura peretelui gastro-intestinal.

care, în zonele cu vilozități, împing sângele și limfa cu substanțele absorbite din lumenul intestinal.

b) Submucoasa conține un strat tisular bogat în fibre elastice și de collagen, cu frecvente vase de sânge ce îl traversează. Tot aici, există o rețea nervoasă dispusă în plexuri (plexurile Meissner, cu rol atât senzitiv, cât și motor pentru muscularis mucosae și glandele secretoare).

c) Stratul muscular, cu fibre netede circulare interne și longitudinale externe, are rolul de amestecare și propulsie a chimului intestinal; conține plexurile motorii Auerbach care, împreună cu plexurile Meissner, constituie un sistem nervos intrinsec, bine reprezentat și interconectat, care coordonează autonom activitățile secretorie și motorie ale tractului gastro-intestinal.

d) Adventicea (tunica externă) este constituită din țesut conjunctiv lax, în jurul faringelui, esofagului și părții inferioare a rectului, și dintr-un țesut conjunctiv dens, acoperit de seroasa peritoneală, în celelalte segmente ale tubului digestiv.

### 9.2.1. DIGESTIA BUCALĂ

Sub termenul generic de digestie bucală se înțelege etapa buco-faringo-esofagiană a digestiei care, în principal, se caracterizează printr-o serie de modificări fizice suferite de alimentele introduse în gură. Începând cu prehensiunea, act conștient, și continuând cu masticția și insalivația, în cavitatea bucală au loc formarea și pregătirea bolului alimentar ce va ajunge în stomac prin actul deglutiției.

Secreția salivară participă atât la formarea bolului alimentar în timpul masticției, cât și la hidroliza enzimatică a amidonului, ca fenomen chimic ce întregeste manifestările mecanice ale digestiei bucale.

#### 9.2.1.1. Secreția salivară

Saliva este produsul de secreție al celor trei perechi de glande salivare anexate cavității bucale. Glandele salivare, fiind exocrine, își varsă produșii de secreție la exterior printr-un canal, pe suprafața epitelială a buco-faringelui. Ele prezintă două tipuri principale de celule: seroase, care sunt bogate în depozite de zimogen și a căror secreție este ptialina; mucoase, ce conțin granule de mucinogen, precursorul produsului de secreție — mucina; există și un al treilea tip de celule — mixte. Cele trei perechi de glande salivare sunt:

— *glandele parotide*, de tip seros, situate în lojile parotidiene lângă conductul auditiv extern, cu greutate de 25—30 g. Produsul de secreție fluid și transparent (saliva de diluție) este eliminat la exterior, prin canalul Stenon, în vestibulul gurii, în dreptul celui de al doilea molar superior;

— *glandele submaxilare*, cu celule de tip mixt și seros (fig. 286), sunt situate sub planșul bucal, în vecinătatea unghiului intern al man-

dibulei. Fiecare glandă cântărește aproximativ 7 g și își elimină produsul de secreție prin canalul Wharton, lateral frâului limbii. Saliva submaxilară este mai vâscoasă și are rol în gustajie;

— *glandele sublinguale*, formate mai ales din acini micști, se găsesc deasupra planșului bucal, în loja sublinguală, având o greutate de 3—5 g fiecare. Produsul de secreție se elimină prin canalele Rivinius (5—6) în apropierea frâului limbii sau, uneori, printr-un canal unic, numit canalul Bartholin. Saliva secretată de glandele sublinguale este bogată în mucină și are rol în formarea bolului alimentar (salivă de deglutiție).

Pe lângă glandele salivare principale, mai există și o serie de glande salivare accesorii (cu acini mucoși) în pereții mucoasei bucale, cu rol mai puțin important.

**Saliva.** Este un lichid incolor, opalescent, vâscozitatea depinzând de proveniență și condițiile de excreție. La om, cantitatea de salivă secretată în 24 de ore variază de la 100 la 1500 ml, la cal 40—50 de litri, iar la bovine peste 50 de litri. În perioadele de activitate secretorie, debitul poate crește la om până la 900 ml/oră. Densitatea salivei variază între 1,003—1,008 [punctul crioscopic=(−0,2°)—(−0,4°C)]. Reacția salivei este slab acidă, cu un pH=6,0—7,0. Saliva conține 99,4% apă și 0,6% substanțe solide (reziduu uscat), din care 0,2 g% anorganice și 0,4 g% organice, inclusiv celulele (epitelii, leucocite).

Substanțele minerale ale salivei sunt reprezentate mai ales de combinații ale potasiului (concentrații mai mari decât în sânge), de clor, sodiu, bicarbonați și fosfați. Clorurile din salivă activează ptialina.

Substanțele organice sunt reprezentate de epitelii, leucocite și mucină (0,2 g/dl), enzime și alte proteine (0,15 g/dl), restul fiind substanțe organice neazotate.

Principală enzimă din salivă este reprezentată de *alfa-amilaza salivară (ptialina)* care scindează amidonul, acțiune continuată și în stomac încă aproximativ 1/2 de oră. Amilaza descompune amidonul copt sau fiert în dextrine, polimeri cu moleculă mai mică. O altă enzimă este *lipaza* — care se găsește în saliva nou-născuților și care descompune tributirina din lapte. În salivă se mai găsește și *lizozim*, enzimă cu rol bactericid ce distruge capsula glicozidică a microbilor. Recent s-a pus în evidență și o enzimă proteolitică numită *kalicreină*, implicată în formarea de plasmakinine, vasodilatatoare locale.

Dintre proteine, *mucina* are rol important în formarea bolului alimentar. De asemenea, în salivă sunt prezente, la 80% din populație, aglutininele sistemului de grupe sanguine ABO, cu importanță în medicina legală.

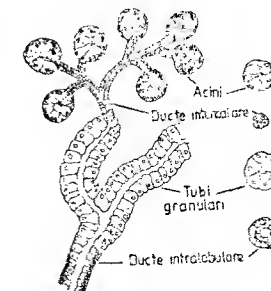


Fig. 286. Organizarea structurală a glandei submaxilare.

Substanțele azotate neproteice sunt reprezentate de uree, acid uric, aminoacizi, creatinină. Dintre substanțele neazotate care intră în compoziția salivei menționăm acidul lactic.

**Mecanismul secreției salivare și rolurile salivei.** Celulele salivare acinoase secretă în porțiunea inițială a tubilor o salivă primară, care de-a lungul tubilor va suferi modificări în compoziția sa, rezultând saliva finală.

Saliva primară conține apă, ptialină și/sau mucină, uree și aminoacizi într-o soluție de ioni reprezentați de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$  în concentrații izotonice cu plasma.

Celulele care formează tubulii au o ultrastructură caracteristică celulelor secretoare ce suferă modificări citologice în timpul secreției salivare.

Apa și toți ionii salivei primare provin din plasmă, cu excepția celui carbonic, care rezultă și din metabolismul celular al glandelor salivare.

Saliva primară își modifică compoziția pe măsura avansării ei în ductele salivare (aparitia de ioni noi, modificări ale raporturilor ionilor), prin schimburi cu sângele din capilarele peritubulare, înainte de a ajunge în canalele excretoare.

Modificările de compoziție cele mai importante au loc datorită proceselor de transport care deplasează  $\text{K}^+$  și  $\text{Na}^+$  în ambele sensuri prin traversarea pereților tubilor.

Astfel,  $\text{K}^+$  este secretat activ la schimb cu  $\text{Na}^+$ , care se reabsoarbe activ, mișcarea celor doi ioni fiind influențată de hormonii mineralocorticoizi (aldosteron), într-o manieră analogă acțiunii de la nivel renal. În saliva finală, concentrația ionului de  $\text{K}^+$  este de aproximativ opt ori mai mare decât în sânge (40 mEq/l față de 5 mEq/l).

Reabsorbția în exces a  $\text{Na}^+$  față de secreția  $\text{K}^+$  creează în ductele salivare o negativitate în jur de  $-70$  mV, care determină o reabsorbție pasivă a ionului de  $\text{Cl}^-$  direct proporțională cu reabsorbția de  $\text{Na}^+$ .

În același timp, are loc o secreție a anionului  $\text{HCO}_3^-$  (probabil activă, ajungând la o concentrație de 2—3 ori mai mare decât în plasmă), precum și a iodului.

În cazul în care rata fluxului salivar crește (salivație abundentă), timpul necesar pentru resorbție și secreție este mai scurt, ceea ce va determina creșterea conținutului salivar în  $\text{Na}^+$ , în timp ce  $\text{K}^+$  se va concentra numai de patru ori mai mult decât în plasmă.

În prezența unei eliberări în exces a aldosteronului, reabsorbția de  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$ , precum și secreția de  $\text{K}^+$  sunt mult amplificate, ducând la o scădere a concentrației în salivă a primilor doi ioni apropiată de zero și la o creștere a concentrației de  $\text{K}^+$ .

Creșterea eliminării de  $\text{K}^+$  prin salivă timp îndelungat poate duce în anumite stări patologice la o depleție serioasă a acestui ion (hipokaliemie severă).

Efectul net al sumei ionilor absorbiți face ca aceștia să predomine față de cei secretați, încât, în final, saliva este hipotonică. Cu toate că gradientul osmotic al plasmăi este mai ridicat decât al salivei, relativ o

mică cantitate de apă este reabsorbită prin pereții ductelor din cauza permeabilității scăzute la apă a epitelului canalelor.

O serie de modificări ale sucului primar salivar sunt rezultatul difuziunii pasive (de exemplu, ureea). Altele provin datorită transportului activ prin celule (iodul este secretat alături de  $\text{K}^+$  în salivă, de asemenea, la o concentrație care poate fi de câteva ori mai ridicată decât cea din plasmă).

Schimburile ionice sunt favorizate la nivelul glandelor salivare de circulația sanguină, care se face în contracurent printr-un veritabil sistem port dispus în serie (fig. 287).

În condiții bazale, saliva este secretată în cantitate de 0,5 ml/min, exceptând perioada de somn, când cantitatea este foarte mică. Secreția salivară joacă un rol major în menținerea stării de igienă a țesuturilor orale. Cavitățile bucale este încărcată cu bacterii patogene cu acțiune distructivă și favorizante ale apariției cariei dentare.

Saliva previne procesele de deteriorare bucale pe trei căi: (a) fluxul salivar ajută la eliminarea bacteriilor patogene, ca și a particulelor alimentare de suport al acestora; (b) conține în mod obișnuit factori de distrugere antibacterieni (lizozim — enzimă proteolitică, ioni de tiocianat); (c) în salivă sunt prezente adesea concentrații semnificative de anticorpi.

În absența salivei, țesuturile orale se pot ulceră și infecta, fenomene la care se adaugă apariția rapidă a cariilor dentare.

Pentru recoltarea salivei la animal se procedează la efectuarea de fistule salivare experimentale, fie temporare, prin introducerea unor canale în canalul de excreție al glandei, fie permanente, prin exteriorizarea la suprafața pielii a canalului. La om, obținerea de salivă pură poate fi făcută din canalarea canalului excretor cu un tub de plastic prevăzut cu o capsulă în care se face vid.

Saliva îndeplinește următoarele roluri:

- facilitează masticția și deglutiția, lubrifiind mucoasa și alimentele;
- solubilizează substanțele alimentare pentru a le pune în contact cu papilele gustative și a face posibilă stimularea acestora și apariția senzației de gust;
- lubrifică mucoasa bucală și linguală, favorizând vorbirea;
- exercită o acțiune degradativă asupra glucidelor, descompunând amidonul până la stadiul de maltoză;
- secreția salivară prezintă proprietăți bactericide;
- reprezintă o cale de eliminare a unor substanțe toxice, microorganisme și uree.

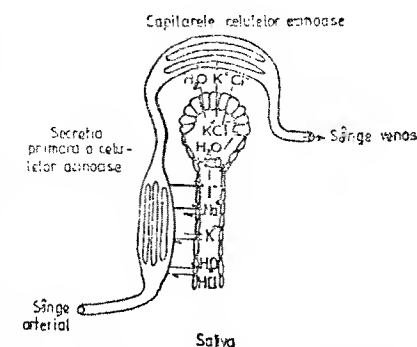


Fig. 287. Dinamica schimbului de electroliți în cursul formării salivei în glanda parotidă.



**Reglarea secreției salivare.** Secreția salivară este declanșată numai pe calea impulsurilor nervoase. Glandele salivare sunt lipsite de control umoral, dar unii hormoni pot influența funcționalitatea acestora.

Secreția poate fi stimulată pe căile:

— reflexă, prin stimularea mecanică a receptorilor tactili sau prin stimularea chimică a receptorilor gustativi din mucoasa bucală și cea linguală;

— asociată, prin activitatea musculaturii masticatorii și a deglutiției;

— psihică, prin vederea, mirosirea sau aducerea aminte a alimentelor;

— umorală, directă asupra centrilor salivari.

Arcurile reflexe excito-secretoare salivare sunt constituite de:

— căile aferente senzitive, reprezentate de ramurile nervilor lingual, glosfaringian și vag;

— centrii salivari din substanța reticulată de la nivelul joncțiunii dintre bulb și protuberanță;

— căile eferente secretoare, care se împart pentru următoarele glande astfel:

• **glanda parotidă:**

a) fibrele parasimpatice (colinergice), cu origine în nucleul salivar inferior din bulb, ce se atașează nervului glosfaringian (IX). Fibrele se separă de nervul glosfaringian la nivelul găurii jugulare, pătrund în nervul Jacobson (care își are originea în ganglionul Andersch), apoi trec în nervul mic pietros superficial și ajung în ganglionul otic, unde fac sinapsă fibre postganglionare. Acestea urmează mai departe traiectul nervului auriculo-temporal, ramură a trigemenului, până la glanda parotidă;

b) fibrele simpatice (adrenergice), ce pleacă din măduva cervico-dorsală, de la nivelul segmentelor  $D_1-D_2$  din coarnele laterale. Părăsesc măduva prin rădăcinile anterioare și, pe calea ramurilor comunicante albe, ajung în lanțul ganglionar simpatic, unde fac sinapsa în ganglionul cervical superior. Fibrele postganglionare urmează traiectul ramurii comunicante cenușii și trec fie în nervii micști, fie pătrund în glandă odată cu arterele;

• **glandele submaxilare și sublinguale:**

a) fibrele parasimpatice, ce pornesc din nucleul salivar superior situat în protuberanță, urmează apoi calea nervului intermediar Wriesberg, trec fără întrerupere prin ganglionul geniculat al facialului și coboară pe traiectul acestuia până la nervul coarda timpanului, care, în apropierea cavității bucale, se unește cu nervul lingual. Fibrele părăsesc nervul lingual în planșul bucal și fac sinapsa în mai mulți ganglioni mici, situați în hilul glandei submaxilare, sau în ganglionul sublingual, în cazul celor care inervează glanda sublinguală;

b) fibrele simpatice, ce ies din măduvă prin rădăcinile anterioare ale segmentelor  $D_1-D_6$ , urmează calea simpatică a ramurilor comunicante albe și ajung în lanțul ganglionar simpatic, făcând sinapsa în ganglionul cervical superior, de unde pătrund în glandă odată cu ramificațiile arterelor (fig. 288);

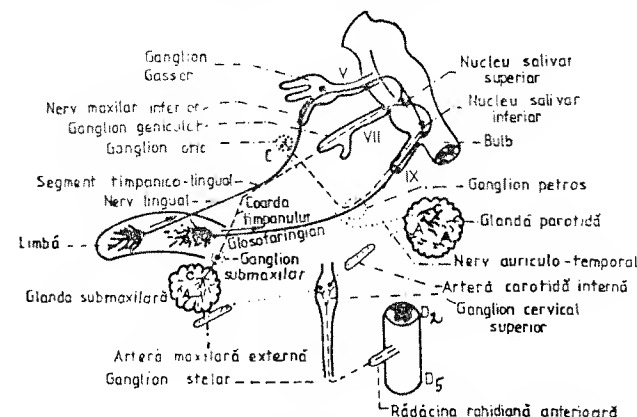


Fig. 288. Reprezentarea schematică a inervației glandelor parotidă și submaxilare și arcul reflex excito-secretor salivar. —, —, —, indicarea formațiunilor anatomice. —, —, —, fibre preganglionare. ...., fibre postganglionare. —, —, —, inervația senzitivă buco-faringiană. A, transmisie adrenergică. C, transmisie colinergică.

• **glandele parietale** (din obraji, buze, bolta palatină, peretele faringian) primesc inervația secretoare de la nervul glosfaringian.

Pe plan funcțional, cele două sisteme de inervație (colinergic și adrenergic) se completează. Astfel, excitarea corzii timpanului dă un răspuns salivar prompt, cu o salivă abundentă, fluidă, lăsând o cantitate mică de reziduu uscat; excitarea cordonului simpatic cervical determină apariția tardivă a unei salive în cantitate mică, mai vâscoasă și mai bogată în constituenți organici. De aceea, salivă fiziologică trebuie considerată ca rezultanta efectelor concertate ale celor două inervații, nu în sens antagonist, ci complementar. Substanțele parasimpatomimetice (acetilcolina) și cele parasimpatotrope (pilocarpina) măresc secreția salivară, în timp ce parasimpatoliticele (atropina), o reduc.

Declanșarea secreției salivare se notează prin:

a) **secreția prin mecanism reflex necondiționat**, care este cea mai importantă. Mișcarea maxilarelor în timpul masticăției, mobilizarea corpurilor străini în gură, contactul mucoasei bucale și a celei linguale cu substanțe pulverulente insipide sau alimente sapide, cu produse acide sau amare, declanșează o salivă a cărei intensitate se adaptează cantitativ și calitativ la condițiile care au provocat-o.

Secreția reflex necondiționată este declanșată de acțiunea stimulatoare a alimentelor asupra receptorilor gustativi și tactili.

Actul masticăției contribuie la întreținerea secreției salivare. Există, de asemenea, reflexe esofago-salivare și gastro-salivare determinate de distensia esofagului și stomacului (sialoreea din aerofagie) și ale căror căi aferente sunt fie nervii pneumogastrici, fie sistemul simpatic.

Excitațiile nociceptive, cum sunt cele plecate de la capătul central

al nervului sciatic sau splanhnic, determină, de asemenea, o salivare reflexă, evident fără semnificație funcțională;

b) *secreția prin mecanism reflex condiționat*: atunci când se depun pe limba unui câine, purtător al unei fistule permanente a canalului Wharton, picături de acid acetic diluat (excitant necondiționat), apare o scurgere abundentă de salivă apoasă. Dacă se colorează soluția acidă în negru, de exemplu, pentru a o face ușor de recunoscut, și se repetă de mai multe ori operația depunerii pe limbă, după un timp se observă că numai prezentarea soluției negre (excitantul condiționat) determină o secreție salivară reflex condiționată, identică celei din reflexul absolut. Acest fapt explică cum, prin intermediul receptorilor senzoriali de la distanță (vizuali, auditivi, olfactivi), prin mecanisme psihice având la bază reflexe condiționate, secreția salivară se poate intensifica înainte de pătrunderea alimentului în cavitatea bucală;

c) *secreția prin mecanism central* este excepțională; ea se produce în asfixie, în cursul căreia centrul salivari sunt excitați de sângele încărcat cu  $\text{CO}_2$ . Mecanismul intercentral este, de asemenea, prezent în diverse circumstanțe: greață însoțită de salivare, emoțiile violente, care au efect inhibitor de uscare a gurii etc.

Salivarea poate fi, de asemenea, stimulată sau inhibată și prin alte impulsuri sosite la centrul salivari de la structuri nervos-superioare. Față de alimentele preferate, salivarea este mai abundentă decât față de cele ce sunt obișnuite evitate sau chiar indifferente. Centrul foamei influențează și modulează într-o măsură importantă astfel de aspecte, corelate cu participarea ariilor corticale ale gustului și mirosului, și, de asemenea, cu amigdala din sistemul limbic.

Dintre hormoni care pot influența secreția salivară s-a menționat deja intervenția mineralocorticoizilor, în special a aldosteronului. S-a demonstrat, de asemenea, rolul hormonului somatotrop în troficitatea acinilor salivari, în creșterea capacității funcționale a granulațiilor zimogene și puterii amilolitice a ptialinei salivare. Hormonul retrohipofizar antidiuretic reduce salivarea, diminuând și pe această cale pierderile de lichide.

#### 9.2.1.2. Fenomenele mecanice ale digestiei bucale

În perioada de început a vieții extrauterine, aproape toate mamiferele prezintă reflexul înăscut de sucțiune, cu origine bulbo-protuberanțială. Mai târziu, prehensiunea alimentelor și introducerea lor în cavitatea bucală se efectuează atât prin mișcări reflexe înăscute, cât și prin gesturi câștigate prin condiționare

#### 9.2.1.3. Masticația

Realizează prelucrarea mecanică și insalivarea în cavitatea bucală a alimentelor ingerate, prin participarea dinților și a mușchilor ce asigură mișcările mandibulei, buzelor, limbii și obrazilor. Dinții au un rol important în masticare, prin tăierea și zdrobirea alimentelor.

Ei conțin în interior camera pulpară, cu țesut conjunctiv, vase sanguine și filete nervoase. Pereții acestei camere sunt formați dintr-o substanță de consistență dură, numită dentină, care este acoperită de smalț, la nivelul coronei dentare, și de cement, la nivelul rădăcinii.

Matricea dentinei este formată din substanțe organice (colagen, glicoproteine) în relație structurală intimă cu componenta minerală, reprezentată de cristale de hidroxiapatită, cu dimensiuni de 400–800 Å.

Smalțul reprezintă cel mai dur țesut din organism și se formează încă din perioada dezvoltării fetale.

Cementul este un țesut cu structură analogă osului, secretat de membrana periodontală (periodonțiu), ce învelește alveola dentară și are rol în fixarea dintelui în cavitatea alveolară.

Dentina și pulpa dentară prezintă o mare sensibilitate, evidențiată prin senzații foarte dureroase, atunci când intensitatea stimulilor și accesul acestora fac posibilă acțiunea lor asupra receptorilor de la nivelul celor două structuri.

Intervenția mușchilor masticatori realizează la om mișcări complexe, cu elemente preluate de la rozătoare, carnivore și ierbivore.

Mai exact, masticarea rezultă din combinarea mișcărilor de coborâre și ridicare a mandibulei cu mișcări de rotație, retropulsie și chiar lateralitate. Acestea din urmă, deși nu apar vizibile, sunt esențiale pentru eficacitatea molarilor, al căror rol în masticare este fundamental.

Astfel de mișcări nu pot fi realizate decât de articulația temporo-mandibulară, prin acțiuni musculare multiple (fig. 289).

Cunoașterea punctelor de inserție musculară a permis stabilirea cu precizie a intervenției diferiților mușchi masticatori în timpul deplasării mandibulei, confirmate electromiografic de Zenker (1955), Kaeamura și Fujimoto (1957).

În coborârea mandibulei intervin pânțelele anterior al digastricului, milohioidianul și geniohioidianul. Pentru ca aceștia să poată acționa, este necesar ca osul hioid mobil să fie mai întâi fixat. Această imobilizare se realizează prin contracția mușchilor subhioidieni (omohioidianul, tirohioidianul și sternohioidianul), inervați de ramura descendentă a hipoglosului.

Închiderea gurii și menținerea ei închisă, cu dinții apropiați, dar nearticulați unii de alții, se face fără activitate musculară tetanică evidentă. Mușcătura, însă, determină o activitate intensă la nivelul celor trei părți ale temporalului (anterior, posterior și mijlociu), maseterului

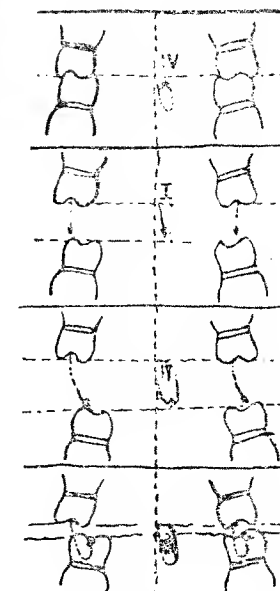


Fig. 289. Descompunerea mișcărilor masticatorii.

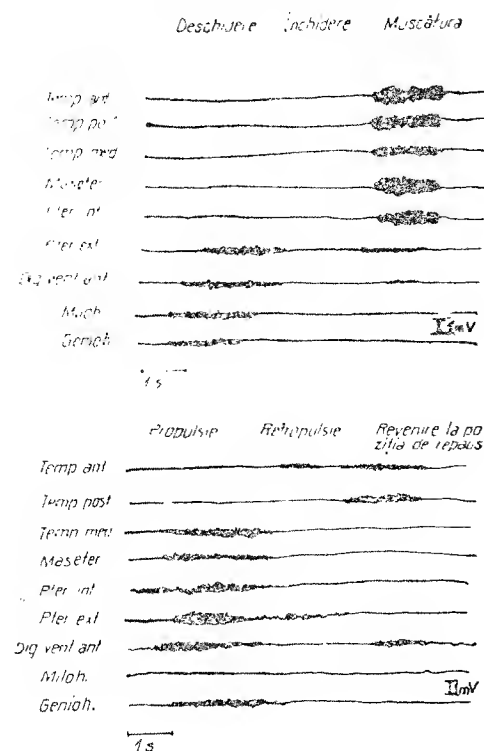


Fig. 290. Activitatea electrică a mușchilor masticatori în cursul diferitelor deplasări ale mandibulei.

și pterigoidienilor externi, și mai slabă la nivelul pterigoidienilor interni și pântecului anterior al digastricului.

Reîntoarcerea la poziția de repaus se face aproape fără activitate musculară. Retracția activă, dincolo de poziția de repaus, pune însă în activitate temporalul anterior și posterior. La mișcările de lateralitate participă partea posterioară a temporalului de partea respectivă, pântecul anterior al digastricului, milohioidianul și geniohioidianul (fig. 290).

Prelucrarea mecanică masticatorie realizează succesiv tăierea, zdrobirea și măcinarea hranei.

Având în vedere structura și funcția heterogenă a musculaturii masticatorii, pare mai exact a considera cel puțin unii din acești mușchi nu ca unități funcționale omogene, ci ca elemente componente ale unui hamac muscular ce susține mandibula în mișcare. Aceasta pentru că diverse fascicule ale aceluiași mușchi (de exemplu, pterigoidianul extern, temporal) pot prezenta mișcări disociate, unele în același sens cu ridicătorii mandibulei, altele cu coborătorii, încât activitatea totală a acestor mușchi rezultă din manifestările lor contrare.

Eficacitatea masticăției depinde atât de suprafața articulară de contact al dinților mandibulari cu maxilarul superior, cât și de forțele dezvoltate de mușchii masticatori, apreciate de Fick până la 400 kg. Ocluzia gurii, tensiunea pereților obrazilor și mobilitatea limbii asigură în timpul masticăției menținerea alimentelor pe suprafețele articulare ale dinților, iar cu ajutorul salivei se realizează umectarea și constituirea bolului alimentar.

Introducerea alimentelor în gură declanșează reflexele bulbo-protuberanțiale de masticăție și salivație prin mecanismul excitării receptorilor sensibilității gustative, tactile bucale, cu participarea căilor aferente ale corzii timpanului și glosofaringianului, în cazul receptorilor gustativi, și ale trigemenului pentru sensibilitatea tactilă și proprioceptivă. Dacă la nivel periferic aceste căi sunt distincte, la nivelul releului talamic și al zonei de proiecție corticală ele se intrică, fiind greu de diferențiat. Excitarea unei zone corticale dinaintea suturii coronare și în imediata vecinătate a centrului gustativ determină mișcări de masticăție, în timp ce distrugerea acestuia face imposibilă prehensiunea alimentelor și masticăția. Centrii corticale nu sunt însă indispensabile. La iepurii cu centrii corticali distruși, Bremer (1923) constată totuși existența a trei tipuri de reflexe de masticăție: de ronțăire, masticăție verticală și masticăție orizontală. Acestea depind de locul de stimulare reflexă, mergând dinainte îndărăt, de la nivelul mucoasei incisivilor spre zona receptoare din jurul molarilor. Centrii superiori intervin ca facilitatori ai mecanismului reflex de bază, bulbo-protuberanțial. Astfel, sensibilitatea proprioceptivă a maseterului constituie baza de plecare a unui reflex miotatic, monosinaptic (Hugelin și Benvallet, 1957).

Reflexul miotatic, numit și trigeminal deoarece este coordonat de centrul nervos bulbo-protuberanțial al acestuia, este declanșat inițial de deschiderea voluntară a gurii, cu întinderea fibrelor musculare ale mușchiului maseter. Fibrele aferente de tip Ia ale reflexului, stimulate de terminațiile anulo-spirale ale fusurilor neuro-musculare întinse, trimit centripet impulsuri la nucleul bulbar senzitiv al trigemenului. Prin axonul acestor neuroni, impulsul ajunge la nucleul motor pontin al trigemenului ce conține motoneuroni alfa, iar, de aici, impulsul motor este transmis la mușchiul maseter, care a declanșat reflexul, și-l contractă (fig. 291).

Receptorii musculo-tendinoși Golgi inițiază reflexul miotatic invers. El este declanșat de contracția mușchiului maseter care generează impulsuri ce pleacă de la receptorii sus-menționați, transmis prin fibre de tip Ib ce intră în alcătuirea nervului mandibular și ajunge în neuronii ganglionului Gasser. De aici, impulsurile călătoresc spre nucleul senzitiv al trigemenului, unde se face sinapsă și de unde se transmit nucleului masticator, inhibând motoneuronul mușchilor ridicători ai mandibulei și facilitând coborătorii mandibulei. Se respectă astfel principiul Sherrington al inervației reciproce, și anume, contracția unui mușchi se însoțește de facilitarea agonistilor și inhibiția antagoniștilor.

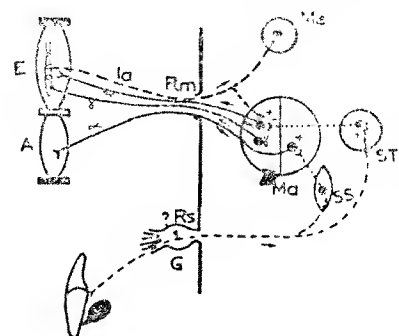


Fig. 291. Reflexul miotatic trigeminal al buclei gamma și reflexul de coborâre mandibulară. Efectele excitatoare sunt însemnate cu (+), iar cele inhibitoare cu (-). E, mușchi ridicători. A, mușchi coborători. P, parodontiu. Me, nucleul mezencefalic. G, ganglionul Gasser. Ma, nucleul masticator; în partea dreaptă sunt reprezentați motoneuronii digastricului, în stânga cei ai maseterului. ST, nucleul supratrigeminal. SS, nucleul spinal al trigemenului. — — —, ramuri senzitive (Rs). — — —, ramuri motorii (Rm). ...., legătura între nucleul supratrigemenului și nucleul masticator. Ia, fibre mielinice.

reflexul miotatic, urmat imediat de contracția mușchilor și de contactul prin presare a bolului alimentar de mucoasa bucală, dinți, gingii. Stimulul porniți de aici inițiază un nou reflex de coborâre a mandibulei și procesul continuă ciclic mai departe.

În cursul masticăției, neuronii motori ai nervilor V, VII și XII sunt sub controlul direct al impulsurilor de la receptorii din ariile nervilor senzitivi V, VII și XII precum și al receptorilor din zonele peridentare.

Cele prezentate până aici reflectă concepția clasică asupra mecanismului masticăției, realizat prin succesiunea ritmică a mișcărilor reflexe de ridicare și coborâre a mandibulei și intercondiționarea lor reciprocă.

Faptul însă că ritmul masticăției declanșate prin stimulare corticală persistă și după secționarea tuturor căilor aferente pune în discuție existența unui centru al masticăției ritmice, situat la nivelul trunchiului cerebral, cu acțiuni coordonatoare (activatoare și/sau inhibitoare) asupra motoneuronilor nervilor cranieni implicați în masticăție (V, VII, XII). Acest centru primește informații de la scoarță, nucleii bazali, sistemul limbic, formațiunea reticulată și receptorii bucali, având un rol deosebit în corelarea funcției masticatorii cu celelalte manifestări digestive.

La aceste reflexe miotatice se mai adaugă și reflexul de coborâre a mandibulei. Acesta este inițiat de excitarea receptorilor mucoasei bucale, ai gingiilor, dinților și articulațiilor mandibulare. Și acest reflex are o componentă facilitatoare și una inhibitoare, dar căile exacte sunt mai puțin cunoscute. Sunt interesați în aceste căi neuroni din ganglionul Gasser, nucleul spinal al trigemenului și motoneuroni din nucleul masticator. La cele expuse până acum se adaugă și reflexul linguo-maxilar, ce se manifestă prin căderea mandibulei la aplicarea unui stimul unio pe limbă.

Masticația, ca act reflex, rezultă, așadar, din alternanța reflexelor de coborâre și ridicare a mandibulei, cu participarea căilor aferente și eferente ale trigemenului, hipoglosului și glosfaringianului. Astfel, introducerea alimentelor în cavitatea bucală stimulează receptorii mucoasei bucale și determină reflexul de coborâre a mandibulei. Acesta, prin întinderea fusurilor neuro-musculare ale mușchilor ridicători, declanșează

#### 9.2.1.4. Deglutiția

Deglutiția este fenomenul mecanic prin care substanțele alimentare sunt deplasate din gură în stomac în cursul a trei timpi: bucal, faringian și esofagian.

**Tempul bucal:** deglutiția debutează cu plasarea alimentului mastecat, insalivat și adunat sub formă de bol pe fața posterioară a limbii, pentru a se termina cu trecerea acestuia prin istmul buco-faringian, limitat de pilierii anteriori (mușchii palatogloși). Apoi, bolul alimentar situat în spațiul cuprins între dosul limbii și bolta palatină este împins posterior, prin acțiunea de piston realizată de ridicarea vârfului limbii pe arcada dentară superioară și apoi pe bolta palatină, în timp ce baza limbii coboară. Aceste două mișcări simultane creează un plan inclinat în jos și înapoi. Ulterior, întreaga parte anterioară a limbii se ridică și se lipește pe palat, propulsând bolul spre faringe printr-o mișcare bruscă, în sus și îndărăt. Durata timpului bucal este în general scurtă, de aproximativ 0,3 s, și se asociază cu oprirea masticăției și respirației.

**Deglutiția lichidelor:** când se bea un lichid prin sucțiune sau prin aspirație, presiunea subatmosferică este realizată în cavitatea bucală printr-o retracție a limbii, fără separarea obturației limbă-palat. Astfel, cavitatea bucală se umple, apoi partea posterioară a limbii se coboară brusc, pentru a permite lichidului să coboare în farinx. Maxilarul inferior se ridică, închizând cavitatea bucală și mișcarea de deglutiție începe printr-o mișcare de baleiaj a părții posterioare a limbii.

**Deglutiția de aer:** când limba împinge bolul alimentar în faringe, o cantitate de aer, care în mod normal este prezentă aici, trece în mare parte înainte ca glota să se închidă și numai întâmplător o bulă de aer este împinsă în esofag înaintea bolului alimentar. Aerul înghițit, în cea mai mare parte, nu trece de esofag și este expulzat prin eructație, dar o anumită cantitate poate pătrunde în stomac și intestin. De asemenea, aerul conținut în saliva mucoasă sau în alimente este înghițit. În cursul unui prânz se pot înghiți până la 500 cm<sup>3</sup> aer. Aerul, de asemenea, poate fi înghițit voluntar, mobilizat de limbă, în timp ce buzele sunt închise. Aerul din prima respirație a nou-născutului poate fi înghițit, acest fapt fiind dovedit pe radiografii seriate ce arată că distensia inițială a plămânilor la 5 din 8 copii urmează distensiei și compresiunii cavității faringiene.

În continuare, deglutiția se realizează prin mecanisme neuro-reflexe complexe, care fac pentru scurt timp din faringe — organ cu funcții multiple — o cale adecvată de deplasare a bolului alimentar din gură în esofag și, de aici, în stomac, inițiată voluntar de împingerea bolului spre câmpul receptor de la nivelul faringelui, laringelui și esofagului. Odată ajunsă în această fază și declanșată, deglutiția nu poate fi stopată voluntar, deoarece este un reflex stereotip cu răspunsuri de tip „tot sau nimic”.

Calea aferentă, reprezentată de filetele senzitive ale glosfaringianului și vagului, face legătura între zona reflexogenă (zona Vasilief) de la nivelul vălului palatului și pilierii anteriori ai faringelui, pe de o parte.

și centrul deglutiției din formațiunea reticulată bulbară, pe de altă parte. Acesta este localizat sub ventriculul al IV-lea, în vecinătatea nucleului solitar al vagului, a centrului masticator, cu care se află în antagonism reciproc, și a centrului respirator bulbar.

Căile eferente sunt formate din fibrele motorii ale hipoglosului în cazul limbii, spinalului pentru vâul palatului și vagului în cazul constrictorilor faringelui și esofagului. Proiectarea conținutului bucal (salivă sau alimente) pe zona sensibilă din jurul deschiderii faringelui declanșează contracția aproape simultană a mușchilor implicați în închiderea foselor nazale și laringelui, concomitent deschiderii faringelui prin lărgirea istmului buco-faringian datorită ridicării vâului palatin. Întregul proces se consumă în 1—2 secunde, însoțit fiind de oprirea respirației, datorită relațiilor de vecinătate dintre centrul respirator și centrul deglutiției.

**Timpul faringian** al deglutiției se caracterizează prin ridicarea vâului palatului, contracția mușchilor suprahioidieni, ridicători ai laringelui și faringelui, închiderea glotei și acoperirea ei cu epiglota, relaxarea mușchiului cricofaringian (sfincter hipofaringian) și contracția mușchiului constrictor al faringelui. În momentul închiderii traheei și deschiderii esofagului, contracția faringelui, inițiind o undă peristaltică rapidă, forțează bolul alimentar să se deplaseze spre stomac.

**Timpul esofagian** asigură deplasarea bolului prin cele două tipuri de unde peristaltice, cu origine și caracteristici diferite. Primele, fiind continuarea undelor plecate din faringe, ajung rapid la stomac (5—7 s). Dacă alimentele ingerate nu trec din esofag în stomac în intervalul scurt al unei primare, distensia esofagiană constituie factorul de declanșare a undelor peristaltice secundare. Acestea vor continua de sus în jos până la golirea esofagului. Spre deosebire de unda peristaltică primară, care este indusă de excitarea reflexă a zonei sensibile faringiene cu participarea căilor aferente și eferente vagale, undele secundare rezultă din distensia musculaturii netede de la nivelul celor 2/3 inferioare ale esofagului.

Progresia undelor este controlată de nervii simpatico-parasimpatici. În timp ce fibrele vagale stimulează peristaltica și relaxează cardia, fibrele simpatică provenite din lanțul vertebral lateral cervico-toracic inhibă motilitatea și contractă sfincterul esofago-gastric. Fenomenele paralistice produse de acțiunea vagilor sunt urmate la câteva zile de reluarea motilității esofagiene pe seama plexurilor mienterice. Reflexul de deglutiție rămâne însă deficitar în lipsa unei peristaltice primare.

La nivelul cardiei, pare a fi vorba de un dublu dispozitiv sfincterian, separat printr-o zonă de trecere ampulară, care formează un veritabil defileu, ce asigură și menține diferența mare de presiune dintre stomac și esofag. Când presiunea exercitată de bolul alimentar depășește 15 cmH<sub>2</sub>O, sfincterul inferior esofagian se deschide pentru 1,5—2,5 s, permițând bolului să pătrundă în zona ampulară și, de aici, prin sfincterul cardia, în stomac. Deschiderea succesivă a acestor două sfinctere din zona esofago-gastrică sub influența undelor peristaltice esofagiene este

pusă fie pe seama dublei inervații simpatico-parasimpatică și reflexelor în cascadă guvernate de centrul deglutiției, fie a peristaltismului esofagian, producător de contracții urmate de relaxarea locală prin mecanism nervos intrinsec. Contrar lichidelor, care pătrund imediat în stomac, alimentele semisolide necesită aproximativ 9 s.

**Refluxul gastro-esofagian:** în timpul respirației liniștite, presiunea intragastrică depășește cu aproximativ 10 mmHg presiunea intratoracică, dar refluxul gastro-esofagian nu apare pentru că presiunea la nivelul sfincterului gastro-esofagian (situat deasupra orificiului diafragmatic și stomacului) depășește cu 5 mmHg presiunea intragastrică.

Același mecanism împiedică refluxul când diferența de presiune între stomac și esofag crește în cazul inspirației forțate cu glota închisă.

Prezența în stomac a unor mari cantități de aer ce a fost înghițit sau degajat de ingestia de bicarbonat, de exemplu, poate crește presiunea intragastrică, și eliminarea sa poate avea loc imediat după o deglutiție în timpul căreia sfincterul cardio-esofagian este relaxat.

Presiunea din esofag rămâne egală cu presiunea intragastrică timp de 6—10 s după deglutiție. În timpul refluxului conținutului gastric, pH-ul poate scădea până la 2 în esofag.

#### 9.2.1.5. Secreția și motilitatea esofagiană

Funcția esofagului contribuie la mișcarea alimentelor din faringe spre stomac. În același timp, de o importanță deosebită este prevenirea intrării aerului în esofag, ca și revenirea conținutului corosiv prin refluxul gastro-esofagian. Secreția esofagiană este în întregime mucoasă, cu rol de lubrifiant și facilitare a timpului esofagian al deglutiției.

Musculatura esofagului este, în general, identică cu cea a tractului gastro-intestinal, excepție făcând 1/3 superioară a acestui organ, în care musculatura internă și fibrele longitudinale externe sunt striate. În 1/3 inferioară, mușchiul esofagian este format în întregime din celele musculaturii netede. În 1/3 mijlocie se constată coexistența mușchiului striat și a celui neted.

Musculatura esofagiană, atât striată, cât și netedă, este inervată de ramuri ale nervului vag. Fibrele somatice ale vagului (sosite din nucleul ambiguu) formează plăci neuro-motorii pe fibrele musculaturii striate. Fibrele viscerale motorii provenite din nucleul dorsal motor al vagului sunt fibre parasimpatică preganglionare și sinapsa lor se află pe neuronii plexurilor mienterice, care se continuă cu fibre postganglionare parasimpatică.

Segmentele superior și inferior ale esofagului funcționează ca sfinctere, prevenind intrarea aerului și conținutului gastric în esofag: sfincterul esofagian superior (faringo-esofagian) și cel inferior. Sfincterul esofagian superior este format din musculatură circulară striată (mușchiul cricofaringian). Sfincterul esofagian inferior este greu identificabil anatomic, dar ultimii 1—2 cm ai regiunii inferioare a esofagului funcționează neîndoielnic ca sfincter. În mod normal, presiunea la nivelul sfincterului inferior este totdeauna mai mare decât cea din stomac.

Funcționarea sfinterului esofagian inferior are o importanță particulară. Când unda peristaltică esofagiană ajunge la el, îl deschide. Răspunsul de deschidere este mediat vagal, dar transmitătorul implicat este fie acetilcolina, fie noradrenalina. În absența peristaltismului esofagian, sfinterul rămâne închis, prevenind refluarea conținutului gastric, care poate determina esofagite și senzație de arsură.

Acetilcolina eliberată din terminațiile nervoase prezente în fibrele musculare stimulează contracția sfinterului.

Sfinterul inferior esofagian cunoaște și o componentă umorală a reglării. Astfel, hormonul gastrina, eliberat de celulele G specifice, pilorice și duodenale, stimulează sfinterul esofagian inferior ca un important mecanism de control al contracției acestuia când secreția gastrică este crescută. Aceeași acțiune o prezintă și histamina.

Colecistokina, în schimb, scade presiunea sfinterului esofagian distal, probabil prin ocuparea receptorilor pentru gastrină, împiedicând rolul stimulator al acesteia (mecanism competitiv).

Aceeași acțiune hipotonă o au secretina și hormonii estrogeni.

#### 9.2.1.6. Reglarea deglutiției

Așa după cum s-a arătat parțial și în cursul descrierii timpilor deglutiției, controlul reglator al activității motorii, ce asigură deplasarea bolului alimentar din gură până în stomac, este realizat în principal de mecanisme nervoase și, într-o mică măsură, în final, de mecanisme umorale.

Mecano-, chemo- și termoreceptorii din zona istmului oro-faringian stimulați declanșează pe calea fasciculului solitar, constituit din fibre ale nervilor trigemen, glosfaringian, laringeu și vag, impulsuri la centrul deglutiției. Acesta, stimulat la rândul lui, descarcă în nucleul ambiguu și în nucleii motori ai nervilor: hipoglos, trigemen, facial, glosfaringian și vag, comenzi la musculatura limbii, faringelui și esofagului, ce vor asigura deglutiția (fig. 292).

Între deglutiții, orificiul superior al esofagului este închis datorită contracției tonice a sfinterului esofagian superior striat, tonus întreținut de către impulsuri plecate din centrul deglutiției. Puțin înainte ca unda de contracție faringiană să fi ajuns la mușchii distali ai faringelui, el se deschide pentru a permite trecerea bolului alimentar. Deschiderea se datorează relaxării sfinterului superior esofagian prin inhibare vagală.

Componenta umorală intervine în timpul esofagian și privește influențe exocitate asupra sfinterului esofagian distal.

#### 9.2.2. DIGESTIA GASTRICĂ

Etapa gastro-intestinală ocupă un loc central în procesul de digestie al alimentelor, ea fiind atât sediul unor puternice acțiuni enzimatice (proteolitice, lipolitice și amilolitice), cât și al transformărilor mecanice ce pregătesc chimul digestiv în vederea procesului de absorbție.

Deglutiția este un act complex, inițiat voluntar și completat involuntar

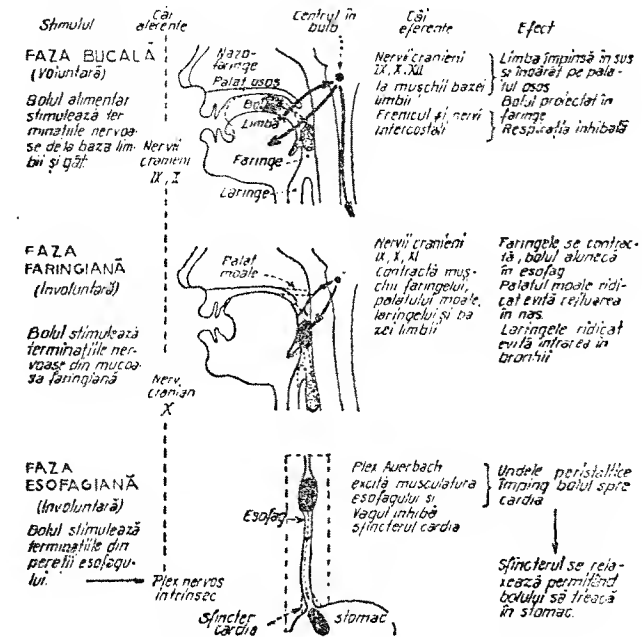


Fig. 292. Fazele și reglarea deglutiției.

Stomacul este un organ cavităar ce se află între esofag și intestin, în care alimentele, după un timp mai mult sau mai puțin îndelungat de depozitare, în funcție de natura lor fizico-chimică, se amestecă cu sucul gastric și sunt pregătite chimic și mecanic pentru evacuarea fracționată în duoden.

În esență, transformările suferite de alimente în stomac sunt rezultatul acțiunii enzimatice a secreției gastrice și a motilității stomacului.

Suprafața mucoasei stomacale este tapisată cu glande gastrice, îndeosebi fundul și corpul gastric conținând glande tipice care secretă constituenții principali ai sucului gastric.

Porțiunea orizontală, în care stratul muscular este bine reprezentat, are un rol major în procesul de amestecare a alimentelor cu sucul gastric și de constituire a chimului.

Peretele stomacului respectă structura generală anatomică a tubului digestiv, fiind format din patru straturi: mucoasă, submucoasă, musculară și seroasă, dar prezintă și o serie de particularități ce vor fi prezentate mai jos.



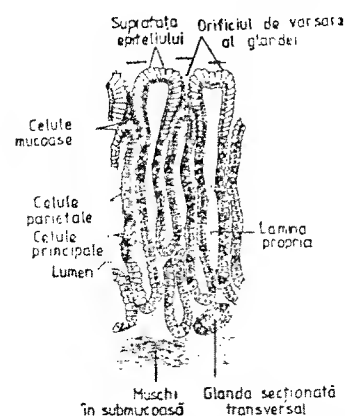


Fig. 293. Secțiune prin mucoasa gastrică din regiunea corpului stomacului.

Astfel, glandele gastrice propriu-zise din regiunea corpului și fundului stomacului prezintă în constituția lor patru tipuri de celule (fig. 293):

— celule mucoase, din regiunea gâtului glandelor, care secretă mucus;

— celule oxintice sau parietale, situate în cea mai mare parte în jumătatea superficială a glandelor fundice, ce produc acidul clorhidric; aceste celule sunt bogate în mitocondrii, care furnizează energia necesară concentrării de peste un milion de ori a ionului de  $H^+$  preluat din mediul intern;

— celule principale ale corpului sau celule zimogene, care sunt situate în cele 2/3 profunde ale glandei, secretă pepsină și, probabil, renina gastrică;

— celule endocrine reprezentate de:

celule enterocromafine, care secretă serotonină, dispuse mai ales la nivelul antrului și duodenului; celule argirofile, care conțin somatostatin, histamină, dopamină și enkefaline; celule care secretă enteroglucagon; celule enterocromafin-like, prezente în mucoasa fundică, ce secretă probabil catecolamine; celule G, dispuse în regiunea antrală, ce secretă gastrină, ACTH, endorfine, enkefaline.

Pătura musculară circulară a stomacului este mai bine dezvoltată decât cea longitudinală, fibrele acesteia din urmă fiind prezente mai ales în părțile anterioară și posterioară ale organului. Sfincterul piloric este alcătuit în principal de fibre circulare.

#### 9.2.2.1. Secreția gastrică

Principalul produs de secreție al stomacului este sucul gastric eliberat de glandele fundice pilorice și cardiale ale mucoasei gastrice.

Sucul gastric este un lichid cu o puternică reacție acidă.

Cantitatea totală secretată în 24 de ore este în medie de 1 500 ml. Densitatea sucului gastric este cuprinsă între 1,002—1,009. La adult, pH-ul sucului gastric are valoarea cuprinsă între 0,9—1,5, iar la vârsta de un an 5,8—4,4. Sucul gastric conține 99% apă și 1% substanțe solide, din care 0,6% substanțe anorganice și 0,4% organice.

Conținutul sucului gastric normal este reprezentat de:

Cationi:  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  (pH aproximativ 1,0).

Anioni:  $Cl^-$ ,  $HPO_4^{2-}$ ,  $SO_4^{2-}$ .

Pepsine: I—III.

Gelatinază.

Mucus.

Factor intrinsec.

Apă.

Cea mai importantă substanță anorganică este acidul clorhidric. În afara acestuia, sucul gastric mai conține  $ClNa$ ,  $ClK$ , fosfat de calciu și, în măsură mai redusă, bicarbonat de sodiu, mai ales în sucii glandelor pilorice și cardiale.

Acidul clorhidric se găsește în proporție de 1,8—2,3 g/l, din care 0,7—1,4 g/l sub formă liberă și aproape 1 g/l combinat.

Împreună cu acizii organici: lactic, butiric și carbonic, HCl asigură aciditatea totală a sucului gastric.

Mecanismul de formare al acidului clorhidric este localizat, după Hollander (1962), la nivelul celulelor oxintice (fig. 294); ele efectuează un lucru impresionant, care necesită consum energetic.

Celulele oxintice (parietale) secretă o soluție electrolitică conținând maximum aproximativ 160 milimoli de HCl la litru de suc gastric. Această soluție are un pH în jur de 0,8, ceea ce indică o puternică aciditate, ionul de  $H^+$  fiind în concentrație de aproximativ 3 milicane de ori mai mare față de cea din sângele arterial. Mecanismul de transport al  $H^+$  necesită în aceste condiții consumul unei energii de peste 1 500 calorii la 1 litru de suc gastric.

Analizând topografia și structura celulelor oxintice, se observă că acestea conțin un sistem de canaliculi intracelulari. Acidul clorhidric este format la nivelul membranei canaliculilor, fiind apoi condus la exterior.

Etapele de formare a HCl sunt următoarele: la nivel intracelular ionii de  $H^+$  rezultați din metabolizarea glucidelor sau din ionizarea apei sunt preluați de sistemele respiratorii de transport (flavoprotein-citocrom)

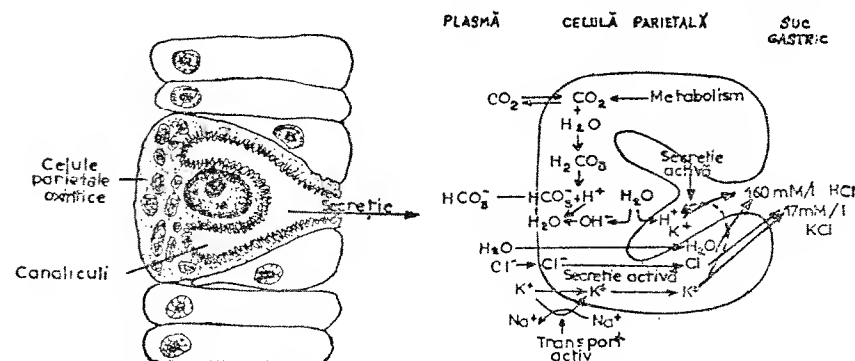


Fig. 294. Teoria protonică a formării acidului clorhidric.

Fig. 295. Mecanismul secreției HCl de către celulele parietale gastrice.

în vederea combinării cu oxigenul activat. Din reacția cu  $O_2$  activat rezultă apa, care disociază, generând  $OH^-$  ce este reținut în celulă și  $H^+$  care este transportat activ în sistemul de canalicule excretoare la schimb cu ionii de  $K^+$  în prezența  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPazei.

Pentru fiecare moleculă de  $H^+$  secretată de stomac se reține în celula oxintică o moleculă de  $OH^-$ ; prin reacția dintre  $CO_2$  (produs de metabolismul celular oxintic) și apa intracelulară, în prezența anhidrazei carbonice, se formează acid carbonic, ce disociază în  $H^+$  și anionul bicarbonic  $HCO_3^-$ . Ionul de  $H^+$  va reforma împreună cu ionul  $OH^-$  obținut anterior apă, în timp ce anionul bicarbonic va fi trecut prin polul bazal în sânge, formând aici bicarbonatul, care determină alcalinizarea plasmăi din cursul digestiei gastrice proporțional cu cantitatea de acid secretată (fig. 295).

Deplasarea în plasma sanguină a anionului  $HCO_3^-$  are loc prin intervenția unei pompe  $Cl^-/HCO_3^-$  la schimb cu ionul de  $Cl^-$ , care trece activ din citoplasma celulelor oxintice în secreția gastrică; urmează combinarea anionului  $Cl^-$  cu  $H^+$  trecut anterior, rezultând  $HCl$ , și a altor cantități de  $Cl^-$  cu ionul de  $K^+$ , formând  $ClK$ .

Trecerea anionului  $Cl^-$  în secreția gastrică creează un potențial negativ de  $(-40 \text{ mV}) - (-70 \text{ mV})$  în canaliculi, ce favorizează difuziunea pasivă a ionului de  $K^+$  încărcat pozitiv, din citoplasma oxintică în canaliculi.

Transportul de  $Cl^-$  are loc și în condițiile în care secreția de  $H^+$  este stopată, ducând la concluzia că deplasarea acestui ion se face printr-un mecanism dublu, dependent și independent de secreția  $H^+$ .

Apa trece din celulele oxintice în canaliculi prin osmoză.

Rezultă o soluție finală care conține  $HCl$  în concentrație de 160 milimoli la litru și  $ClK$  în concentrație de 17 milimoli la litru.

Formarea secreției gastrice este înalt-dependentă de energia metabolică. Transportul hidrogen-ionilor împotriva unui gradient de concentrație de trei milioane de ori mai mare necesită o amplă sursă de energie, pentru care este necesar un substrat metabolic adecvat. Numeroși cercetători apreciază că energia necesară transportului  $H$ -ionilor este preluată din scindarea  $ATP$ .

O altă ipoteză, ipoteza „redox” (Walsh, 1973), presupune că energia din reacțiile de oxido-reducere ce au loc în afara mitocondriei este folosită direct pentru translocarea și deplasarea  $H^+$ . Acest proces ar fi similar mecanismului chemo-osmotic din cursul formării gradientului protonic în mitocondrie în cursul respirației celulare.

Rolul acidului clorhidric este de a denatura proteinele și de a le pregăti pentru acțiunea proteolitică a pepsinei și catepsinei. De asemenea, transformă  $Fe^{3+}$  în  $Fe^{2+}$  absorbabil, stimulează eliberarea de secretină (hormon intestinal) în contact cu mucoasa duodenală și exercită un efect bactericid.

Dintre substanțele organice conținute în sucul gastric enzimele sunt cele mai importante. Acestea sunt: *pepsina*, *catepsina*, *labfermentul*, *lipaza gastrică*, *lizozimul* și *ureaza*.

Principala enzimă a sucului gastric este *pepsina*, o enzimă de tip proteazic secretată de către celulele principale ale glandelor fundice sub formă de proenzimă, numită pepsinogen. Acesta trece spontan în pepsină la un pH sub 6, procesul realizându-se în faze intermediare, în parte reversibile și dependente de pH, prin desprinderea unui peptid sub influența  $HCl$  și a unor mici cantități de pepsină. Pepsinogenul este precursorul celor trei tipuri de pepsină existente în sucul gastric. Biosinteza pepsinogenului, mai exact a grupelor de pepsinogeni (PG I, PG II), se realizează pe căile cunoscute ale sintezei proteice intracelulare. După sinteză, moleculele de pepsinogen sunt depozitate în granule secretoare, de unde vor fi eliberate în cavitatea gastrică, iar o fracțiune redusă va fi descărcată în sânge prin polul bazal al celulelor secretoare. Activitatea pepsinogenică poate fi astfel depistată în plasmă și urină, în cea din urmă prin dozarea uropepsinogenului.

Toți factorii care favorizează creșterea secreției gastrice acide activează în general și eliberarea de pepsină (gastrina, secretina, histamina, hiperglicemia insulinică).

Pepsinele sunt endopeptidaze ce hidrolizează proteinele, solubilizându-le mai întâi sub formă de acid-albumine și apoi scindându-le în albumoze și peptone, polipeptide cu șase resturi de aminoacizi; nucleoproteinele sunt separate în acizi nucleici și proteine, în timp ce keratinele, protaminele și mucina nu sunt atacate.

O altă enzimă proteolitică este *catepsina*, care participă la digestia proteinelor numai la sugar, unde sucul gastric este slab acid. Considerată până acum ca o unitate specifică, s-a dovedit că este de fapt o fracție de pepsinogen.

*Labfermentul*, denumit și *presură* sau *renină gastrică*, produce coagularea laptelui prin mecanismul precipitării caseinogenului solubil, pe care-l transformă în caseină și paracazeină în prezența  $Ca^{2+}$ . La omul adult se găsește în cantitate mică și acționează la un pH optim de 4,5—5,5. Coagulul cuprinde particule grăsoase și separă un lichid restant, lactoserum, în compoziția căruia intră substanțe minerale, lactoză și proteine necoagulate (lactoalbumine și lactoglobuline), care sunt atacate de pepsină. Separarea laptelui, sub acțiunea sa, în două fracțiuni, una solidă, care rămâne în stomac, și alta lichidă, evacuată rapid în intestin, reprezintă un fenomen de adaptare care permite stomacului de sugar să primească o cantitate de lapte apreciabilă în raport cu volumul acestuia, ingerat în 24 de ore de-a lungul celor aproximativ opt mese.

În prezent, existența enzimei este contestată atât la sugar, cât și la adult, toate enzimele proteolitice gastrice având capacitatea de a coagula laptele.

*Lipaza gastrică* este o enzimă întâlnită doar în stomacul copilului, activă la pH 5,5 și inactivă în mediu mai acid. Ea acționează asupra trigliceridelor ce conțin acizi grași cu lanț lung, eliberând cantități mici de acizi grași și gliceride parțiale. La sugar, enzima hidrolizează 25% din lipidele laptelui.

*Gelatinaza* scindează gelatina, o proteină componentă a țesutului conjunctiv.

*Lizozimul*, asemănător celui produs în secreția salivară, scindează glucidele, acționând optim la pH de 5,3.

*Ureaza gastrică* este un produs al celulelor mucoase și al bacteriilor din sucul gastric, acțiunea ei, de scindare a ureei, fiind minoră.

Ureea disponibilă pentru hidroliză intră în contact cu enzima când apa traversează mucoasa gastrică în timpul secreției gastrice. Rezultă că în timpul secreției acide o mică cantitate de uree este hidrolizată în mucoasă, produsele rezultate fiind alcaline: două molecule de amoniac pentru o moleculă de  $\text{CO}_2$ .

Cantitatea de amoniac formată fiind egală numai cu 1/500 părți din cantitatea de acid secretată, hidroliza ureei nu contribuie la neutralizarea acidului la subiecții normali, în afara cazului când se ingeră mari cantități de uree (15—25 g), neutralizarea putând ajunge până la jumătate din activitatea gastrică.

Sucul gastric mai conține și *factorul intrinsec* secretat la om de glandele fundice și care este o mucoproteină cu greutate moleculară de 53 000. Factorul intrinsec favorizează absorbția vitaminei  $\text{B}_{12}$  (factorul extrinsec), indispensabilă critropoiezei.

Când factorul intrinsec lipsește, vitamina  $\text{B}_{12}$  nu se mai absoarbe și apare anemia pernicioasă.

Stimularea histaminică, colinergică sau gastrică duce la creșterea imediată a secreției de factor intrinsec în paralel cu creșterea secreției acide. Complexul factor intrinsec-vitamina  $\text{B}_{12}$  este rapid distrus în mediul acid, ceea ce ar explica eliberarea gastrică în cantități mari a factorului intrinsec, cantități de 100—200 de ori mai mari decât cele necesare absorbției vitaminei  $\text{B}_{12}$ .

Existența unei diastaze proteolitice, ca pepsina în sucul gastric acid, a pus problema autodigestiei stomacului. Se consideră că rezistența mucoasei gastrice față de acțiunea acidului gastric se datorează fie alcalinității protoplasmei, fie unei acțiuni neutralizante asigurate de secreția unor antifermenți. Acest rol îl are *mucina*, care este o mucoproteină secretată atât de celulele mucoase ale gâtului glandelor fundice, cât și de celulele caliciforme care tapetează mucoasa gastrică. Suprafața stomacului este acoperită de un strat de mucus cu o grosime de 1—1,5 mm, având reacție alcalină sau neutră, cu excepția zonelor de formare a acidului clorhidric.

Stratul mucus exercită atât protecție mecanică, cât și chimică a mucoasei gastrice. Aceasta din urmă se realizează prin capacitatea de a fixa și neutraliza  $\text{HCl}$  (100 ml mucus neutralizează 40 ml  $\text{HCl}$  0,1 N). Pe de altă parte, pepsina care difuzează în stratul de mucus este inactivată prin absorbția de către pH-ul alcalin al mucinei. Iritarea chimică, mecanică, cât și lezarea mucoasei modifică secreția de mucus, conferind protecției exercitate de acesta un caracter dinamic și adaptativ.

### 9.2.2.2. Reglarea secreției gastrice

Sucul gastric se secretă aproape continuu, în cantitate foarte redusă în fazele interdigestive și cu creștere maximă în cursul digestiei.

Secreția bazală de suc gastric, nestimulată, reprezintă 5—10% din valoarea celei stimulate. Valorile secreției bazale variază între 0—5 mEq/h și reprezintă efectul acțiunii sumate a diferitelor influențe nervoase sau umorale cu rol stimulator sau inhibitor ce se exercită în permanență asupra stomacului.

Tonusul vagal constant ce determină eliberarea continuă de acetilcolină constituie factorul principal care menține secreția gastrică bazală. Influențele nervoase asupra nivelului secreției bazale pot fi dovedite prin studiul subiecților numai cu fistulă gastrică, astfel depresiile psihice scad secreția bazală, în timp ce agresivitatea o crește.

Reglarea și adaptarea activității secretorii a stomacului se fac prin control nervos și umoral.

Reglarea nervoasă este reprezentată de dublul mesaj informațional care circulă de la periferie pe căi senzitive la centru și, de aici, pe calea nervilor vagi la glandele gastrice, realizând un răspuns prompt cu o secreție acidă bogată în enzime proteolitice.

Pe calea aferentă senzitivă sosesc semnale de la receptorii optici, auditivi, gustativi, precum și de la mecano- și chemoreceptorii din stomac și intestin, mesaje ce sunt trimise nucleului dorsal al vagului din bulb. De aici, calea eferentă urmează calea fibrelor parasimpatice preganglionare și postganglionare ce pun în libertate acetilcolina la nivelul terminațiilor.

Mediatorul parasimpatice acționează atât direct asupra celulelor parietale oxintice, stimulându-le, cât și indirect, favorizând eliberarea în circulație la nivelul mucoasei antrului piloric a unui hormon numit *gastrină*.

Activitatea secretorie, ca, de altfel, și cea motorie, a stomacului este în permanență controlată de sistemul vegetativ parasimpatice ca principal agent stimulator. Aferențele și eferențele acestui sistem asigură reflexe gastrosecrete lungi, vago-vagale, și scurte, colinergice intramurale.

Sistemul simpatic, mai puțin important, participă la coordonarea activității secretorii a stomacului, având un rol inhibitor asupra acesteia, atât prin acțiune directă asupra celulelor parietale secretoare, cât și indirect, prin influențarea motricității vasculare și, deci, a fluxului sanguin din mucoasa gastrică. Simpaticele deține în același timp și o funcție trofică, stimulând diferențierea celulară și regenerarea mucoasei gastrice (fig. 296).

Reglarea neuro-umorală a secreției gastrice cunoaște trei faze, și anume: *cefalică*, *gastrică* și *intestinală*.

*Faza cefalică* se realizează prin mecanisme reflex condiționate și reflex necondiționate, la care se adaugă componenta umorală.

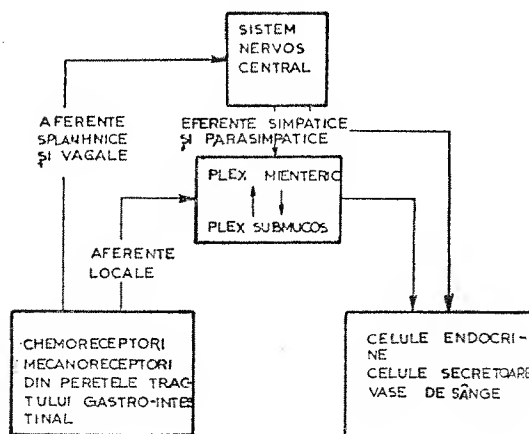


Fig. 296. Căile reflexe intrinseci și extrinseci din tractul gastro-intestinal.

a) *Mecanismul reflex condiționat*, denumit și faza psihică, este declanșat de un complex de factori care pot acționa separat sau asociat ca, de exemplu: excitații vizuale, olfactive și auditive legate de pregătirea mesei, discuții sau chiar numai gândul referitor la anumite mâncăruri preferate, cronologia ororilor de masă, obiceiuri alimentare, condiționarea la un excitant natural ori artificial asociat în prealabil cu alimentarea etc. Apare astfel un complex de senzații care dau naștere apetitului ce declanșează secreția gastrică condiționată, în care un rol principal îl are scoarța cerebrală, de la care pleacă impulsuri stimulative spre nucleul dorsal al vagului (fig. 297) prin intermediul hipotalamusului, inițiind secreția psihică. Vagotomia abolește răspunsul gastrosecretor.

Anumite stări psihice influențează secreția gastrică. Aceste aspecte au fost observate pe subiecți cu fistule gastrice permanente. Emoțiile și stările depresive scad secreția de suc gastric, în timp ce comportamentul ostil și agresiv o stimulează.

b) *Mecanismul reflex necondiționat*: prezența alimentelor în cavitatea bucală, gustul, masticția și deglutiția lor determină reflex secreția gastrică prin excitarea receptorilor buco-faringieni, de la care impulsurile urmează calea nervilor gustativi spre centrul bulbar reprezentat de nucleul dorsal al vagului. Calea eferentă a arcului reflex este reprezentată de nervii vagi.

Mecanismul nervos reflex de stimulare a secreției gastrice pe calea reflexelor condiționate și necondiționate a fost demonstrat de I. P. Pavlov pe animale cu fistulă dublă, esofagiană și gastrică (fig. 298).

În cursul masticției și deglutiției, deși alimentele nu ajung în stomac, aceste animale prezintă o creștere a secreției gastrice ce este abolită de vagotomie.

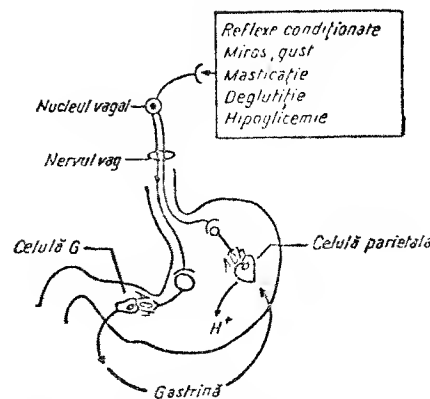


Fig. 297. Reglarea secreției gastrice în faza cefalică.

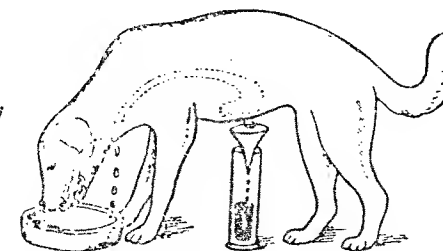


Fig. 298. Experiența prânzului fictiv demonstrat de Pavlov.

În timpul fazei cefalice există și o participare *umorală* (vezi fig. 297) reprezentată prin acetilcolină și gastrină, mediate pe cale vagală (prânzul fictiv determină un puternic răspuns secretor al micului stomac Heidenheim, denervat vagal). Vagul exercită și o acțiune stimulatorie directă asupra celulelor secretoare, demonstrată prin faptul că secreția de suc gastric la nivelul micului stomac Pavlov (pungă stomacală derivată, cu inervația vagală păstrată) are loc în cazul administrării prânzului fictiv, chiar dacă animalelor li s-a extirpat în prealabil antrul piloric eliberator de gastrină.

Secreția gastrică este influențată și de impulsuri ce sosesc la centrul bulbar, de la sistemul limbic, hipotalamus și alți centri nervoși superiori.

Stimularea sistemului limbic și a hipotalamusului anterior mărește activitatea eferentă vagală și, implicit, secreția gastrică.

Hipoglicemia insulinică are efect analog, probabil prin acțiune directă asupra hipotalamusului, efect ce este abolit de vagotomie și atropină. Excitarea hipotalamusului posterior determină o secreție gastrică acidă, tardivă, neinfluențată însă de vagotomie, și suprimată numai de dubla suprarenalectomie.

Se pare că hipotalamusul este implicat în două mecanisme secretorie gastrice: unul nervos vagal și altul umoral, ce acționează prin adenohipofiză și corticosuprarenală. Stimularea secreției gastrice acide de către insulină se realizează, de asemenea, prin mecanism central hipotalamic, cu participarea nervilor vagi. Mecanismul intercentral este relevant și de faptul că în faza cefalică stimularea secreției gastrice este obișnuit asociată cu senzația de foame.

Experimental s-a demonstrat, de altfel, că în aceeași regiune hipotalamică, unde se află centrul care controlează ingestia de alimente, se găsesc și centrul care reglează secreția gastrică.

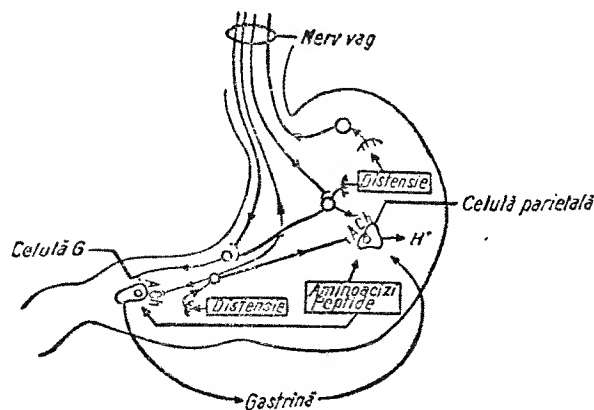


Fig. 299. Reglarea secreției gastrice în faza gastrică.

Faza gastrică (necondiționată) este declanșată de pătrunderea și prezența alimentelor în stomac. Ea continuă timp de aproximativ 3—4 ore, interval în care alimentele sunt supuse digestiei gastrice și pregătite pentru evacuare în duoden.

Sucul gastric elaborat în timpul acestei faze este puternic acid și bine reprezentat enzimatic.

Acțiunea stimuloare asupra secreției sucului gastric este determinată de excitarea receptorilor gastrici și destinderea pereților stomacului de către alimente. Pe cale vagală, impulsurile ajung la nucleul vagal bulbar, de unde pleacă comenzi efectoare la glandele secretoare parietale. Mecanismul nervos a fost dovedit experimental prin excitarea mecanică a mucoasei și prin distensia moderată a pungii gastrice principale a modelului experimental Pavlov. În ambele situații este determinată secreția micului stomac, realizat ca o pungă derivată ce păstrează legăturile nervoase cu stomacul propriu-zis. De asemenea, distensia stomacului unui animal căruia i s-a îndepărtat antrul (eliberator de gastrină) declanșează secreția de acid și pepsină. Toate aceste răspunsuri sunt mult reduse după vagotomie. Abolirea completă are loc numai după administrarea de atropină, ceea ce sugerează că, pe lângă reflexul lung de tip vago-vagal, mecanismul nervos este completat cu un reflex local colinergic determinat de plexurile intramurale (fig. 299).

Reglarea umorală a secreției gastrice este împletită intim cu cea nervoasă și este reprezentată mai discret în faza cefalică, intensificând în schimb puternic secreția în faza gastrică.

Funcționarea celulelor parietale ale stomacului este modulată de trei clase de reglatori umorali: cei aduși de circulația sanguină, cei eliberați local la nivelul terminațiilor nervoase și cei eliberați de mu-

coasă, din care difuzează apoi spre celulele parietale prin spațiul extracelular.

Acetilcolina este eliberată la nivelul terminațiilor parasimpatice în imediata apropiere a celulelor parietale gastrice și a celulelor musculare prin mecanisme reflexe lungi și scurte (locale). La nivelul peretelui gastric, sistemul colinergic nu este singurul prezent, el intrucându-se cu mediatori peptidergici (substanța P, VIP), purinergici (ATP), prostaglandinici, a căror prezență a fost dovedită imunohistochimic.

Acetilcolina eliberată la nivelul celulelor parietale efectoare le stimulează pe acestea direct prin cuplare pe receptori muscarinici, având ca efect final creșterea secreției de hidrogen-ioni. O altă cale de acțiune a acetilcolinei este cea de stimulare a eliberării de gastrină și probabil de histamină.

Acetilcolina este un stimul puternic pentru anumiți componenți, cum sunt pepsina și factorul intrinsec.

În mecanismul secretor colinergic al celulelor parietale un rol important îl joacă calciul, stimularea colinergică a acestor celule fiind cuplată cu creșterea influxului de calciu extracelular.

Așa după cum este cunoscut, calciul este un veritabil mesager secundar intracelular care, împreună cu nucleotidele ciclice, ar regla activitatea unor importante enzime: anhidraza carbonică, protein kinaza și fosfodiesteraza.

Gastrina este unul din cei mai bine studiați hormoni gastro-intestinali a cărei acțiune a fost evidențiată în 1906, de Edkins, prin stimularea mucoasei antrale.

În 1964, Gregor și Tracy izolează un polipeptid din antrul gastric, iar Mc Guigan identifică celulele G secretoare de gastrină.

Deși este eliberată predominant de antrul piloric, cantități mici de gastrină au fost găsite și în regiunea cardiacă.

O activitate gastrin-like are și intestinul subțire, și chiar colonul.

Au fost izolate chimic și funcțional trei tipuri de gastrine: *big-gastrina*, formată din 34 de aminoacizi, *little-gastrina*, cu 17 aminoacizi, și *mini-gastrina*, cu 14 aminoacizi.

Gastrina 17 este cea mai activă formă a gastrinei circulante și pare a fi cel mai important component în cadrul reglării umorale a secreției gastrice.

Structura  $G_{34}$  și  $G_{17}$  este următoarea:

$G_{34}$ :  
pGlu-Leu-Gly-Pro-Glu-Gly-Pro-His-Leu-Val-Ala-Asp-Pro-Ser-Lys-  
-Lys-Glu-Gly-Pro-Try-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-(Try-  
-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>)

( ) — partea activă a gastrinei

$G_{17}$ :  
pGlu-Gly-pGlu-Try-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-  
(Try-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>)

( ) — partea activă a gastrinei

Gastrina este eliberată în prezența peptidelor, aminoacizilor și calciului prin activare nervos reflexă și prin acțiunea catecolaminelor circulante și bombezinei (hormon eliberat de mucoasa duodenală).

Eliberarea se face în circulația sanguină de la nivelul celulelor G (secretoare de gastrină) prezente în pilor, antru și duodenul proximal.

Cea mai mare cantitate de gastrină serică este secretată de antru.

Membrana celulelor G este prevăzută cu microvilozități și posedă receptori atât pentru stimularea, cât și pentru inhibarea eliberării de gastrină.

Pentru activitatea biologică este esențială prezența tetrapeptidului COOH-terminal format din patru aminoacizi diferiți, fracție activă care se găsește și sub formă de preparat comercial (pentagastrina).

Eliberarea de gastrină crește în magnitudine și durată în condițiile menținerii unui pH intragastric mai mare de 3 și, de asemenea, în prezența proteinelor sau aminoacizilor. În privința ultimului aspect, există chiar un raport de proporționalitate între perfuzia intragastrică cu o soluție de peptone la pH constant și cantitatea de gastrină serică.

Deși pe parcursul a 24 de ore cantitatea de secreție gastrică este înaltă seara și scăzută dimineața, nu există un paralelism între cantitatea acesteia și concentrația din plasmă.

Cercetările făcute pentru a elucidă mecanismul de secreție al gastrinei au arătat că există cel puțin patru căi de eliberare, și anume: stimularea vagală, distensia gastrică, stimularea umorală și stimularea alimentară.

Există numeroase dovezi experimentale care indică faptul că eliberarea de gastrină de către celulele G din mucoasa antrală este și de natură direct colinergic-receptorială. Astfel, acetilcolina aplicată pe mucoasa antrală stimulează secreția de gastrină chiar dacă antrul piloric este denervat sau transplantat. De asemenea, aplicarea pe mucoasa antrală de anestezice locale (procaină sau cocaină) împiedică consecutiv eliberarea de gastrină, în timp ce acțiunea gastrin-secretoare a acetilcolinei aplicate direct persistă (fig. 300).

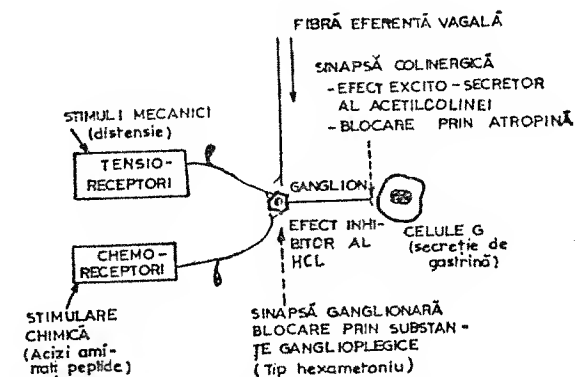
Se pare, deci, că stimulii mecanici sau chimici pot să-și exercite efectele lor excito-secretoare de gastrină atât prin intermediul receptorilor colinergici ce sunt în legătură cu terminațiile postganglionare vagale și „blocați” de anestezice locale, cât și prin receptori colinergici diferiți de primii, prin intermediul cărora acetilcolina provoacă secreția celulelor G.

Încă din faza cefalică, aferențele vagale stimulează nu numai activitatea secretorie a glandelor fundice, ci și a celulelor G.

Există dovezi recente ce sugerează că eliberarea vagală a gastrinei s-ar realiza și printr-un mecanism necolinergic cu transmiterea peptidergică și mediat de bombezina (Walsh, 1980).

Distensia locală gastrică, atât cea izolată a antrului, cât și cea a pungi fundice determină, de asemenea, stimularea eliberării de gastrină din antru.

Fig. 300. Schema mecanismului nervos implicat în secreția gastrinei.



Substanțele ganglioplegice împiedică transmisia semnalelor date de distensie, ceea ce face să se presupună existența în peretele gastric a unor plexuri nervoase intramurale ce realizează legături între receptorii antrali și celulele G. Mecanismul acestei căi este realizat prin reflexe locale, colinergice, întrucât efectele distensiei sunt blocate de atropină. În acest mod, inervația intrinsecă locală își adaugă acțiunea la cea a aferențelor vagale extrinseci provenite de la regiunile antrală și pilorică, în vederea stimulării secreției de gastrină. Mecanismul fiind colinergic în ambele cazuri, nu este exclusă o cale finală comună.

Pe calea stimulării alimentare se descriu descărcări de gastrină determinate de proteine administrate intragastric. În schimb, în cazul administrării intravenoase sau direct în intestinul subțire a acestora, efectul asupra secreției gastrinei nu mai are loc, eu toate că se înregistrează o creștere a secreției gastrice acide, ceea ce demonstrează mecanismul chimic de acțiune a acestei căi.

Sumarea acțiunii mecanice (distensia) și chimice (proteine) amplifică corespunzător eliberarea gastrinei. Nivelul secreției gastrice ca răspuns la gastrină (200 ml/oră) este mai mic decât la stimularea nervoasă (500 ml/oră), dar durează mai mult (câteva ore), acționând atât timp cât hrana rămâne în stomac.

Stimularea pe cale umorală a gastrinei este realizată și de bombezina și de calciu. Dacă pentru primul factor s-a dovedit realizarea acțiunii sale pe cale vagală peptidergică, pentru calciu mecanismul intim excito-secretor este încă neelucidat.

Eliberarea de gastrină cunoaște și influențe inhibitoare. Astfel, scăderea pH-ului gastric sub 2,5 este un factor de inhibiție a gastrinei ce afectează îndeosebi nivelurile de solicitare din timpul digestiei și care se constituie ca un veritabil mecanism de retrocontrol.

Eliberarea de gastrină este inhibată și de unii hormoni peptidici: somatostatin, glucagon, secretină, peptidul intestinal vasomotor (VIP), peptidul inhibitor gastric (GIP), colecistokinină (CCK), calcitonină.



În ceea ce privește mecanismul de acțiune al gastrinei, datele de până în prezent sunt controversate, atât cu privire la existența receptorilor pentru gastrină pe celulele parietale, cât și referitor la medierea intracelulară a acțiunii gastrinice.

S-au propus mai multe căi posibile de acțiune a gastrinei:

a) prin eliberare de acetilcolină la nivelul terminațiilor nervoase, cu acțiune locală a acesteia pe celula organului receptor (celulele parietale și zimogene gastrice);

b) prin eliberare de histamină prezentă, de altfel, în mari cantități la nivelul mucoasei gastrice (sub influența gastrinei ar crește activitatea histidin decarboxilazei și capacitatea de formare a histaminei).

Conform teoriei lui Code (1965), acetilcolina și gastrina stimulează formarea și eliberarea de histamină, aceasta din urmă ca mediator final comun pentru stimularea celulelor secretoare parietale (acțiune în serie).

Un alt model funcțional (Grossman și Kenturek, 1979) admite că acțiunea celor trei mediatori ar fi interdependentă, stimularea unuia crescând sensibilitatea celorlalți doi receptori, iar blocarea unuia diminuând sensibilitatea față de secretagogii specifici la cei neblocați.

Efectele fiziologice ale gastrinei sunt reprezentate de acțiuni multiple, secretorii, motorii și trofice: în cadrul stimulării secreției gastrice, ea crește puternic secreția de hidrogen-ioni și de pepsină; participă alături de pancreozimin-colecistokinină, dar într-o măsură mai mică decât aceasta, la stimularea secreției enzimatice pancreatice; stimulează creșterea mucoasei gastrice, în special a stratului secretor acid prin stimularea sintezei de ARN, ADN și a proteinelor; determină creșterea ușoară a factorului intrinsec; este implicată în reglarea eliberării de insulină; reprezintă un puternic stimulent al musculaturii digestive, îndeosebi al regiunii antrale și, deci, al evacuării gastrice.

**Histamina** este al treilea mediator al secreției gastrice. Descrisă din 1920, de Popielski, ca având acțiune stimulatorie asupra celulelor secretoare ale stomacului, participarea ei la reglarea umorală a activității gastrice s-a dovedit complexă și departe de a fi complet descifrată.

Eliberată din bazofile, mastocite, trombocite și celulele enterocromafine ale sistemului APUD, ea acționează prin intermediul receptorilor  $H_1$  și  $H_2$  la nivelul organelor-țintă. Activitatea glandelor gastrice poate fi influențată atât de histamina adusă pe calea circulatorie generală, cât și de cea eliberată local.

Histamina se eliberează la nivelul unor celule specializate din mucoasa gastrică, probabil printr-un mecanism cAMP-dependent.

Ioni de calciu intervin și ei în producerea histaminei, favorizând eliberarea acesteia.

Așa după cum s-a arătat mai sus, eliberarea de histamină ar fi declanșată de către acetilcolină și gastrină, ca mediator final comun sau, după alte păreri, ea s-ar secreta în mod continuu, determinând potențarea sensibilității celulelor parietale față de secretagogi. Nu este exclus ca ambele teorii să reflecte adevărul, la nivelul celulelor parietale reali-

zându-se integrarea răspunsului secretor la variate stimulări.

Răspunsul secretor la administrarea de histamină este dependent și proporțional cu masa celulelor parietale. Acest efect este atât de reproductibil, încât se folosește ca test (testul maximal Kay) pentru calcularea masei celulelor parietale (MCP).

Histamina crește volumul sucului gastric și secreția ionilor de  $H^+$  care, la rândul lor, determină creșterea debitului clorhidric orar, amândouă efectele fiind realizate pe receptorii  $H_2$ . În paralel, s-a mai constatat creșterea moderată a debitului de pepsină și de factor intrinsec. Comparativ cu gastrina, efectul histaminic de stimulare a acidității gastrice și producerii de pepsină este mai puternic (fig. 301).

Un alt factor umoral ce acționează asupra secreției gastrice este reprezentat de prostaglandine, prezente ca hormoni locali în mucoasa stomacului. Efectul este inhibitor pentru prostaglandinele din grupa E ( $PGE_1$  și  $PGE_2$ ) și a fost dovedit atât pe micul stomac Pavlov cu inervația păstrată, cât și pe modelul denervat Heidenheim.

$PGE$  scad volumul total de suc gastric, debitul de acid clorhidric și de pepsină. Diminuarea secreției s-ar explica fie prin scăderea formării cAMP (inhibarea activității sau sintezei adenilat ciclazei), fie prin competiție directă cu cAMP.

**Faza intestinală:** secreția sucului gastric se prelungește și după golirea stomacului, dar la un nivel mai redus. Producerea de suc gastric în această fază este, la rândul ei, reglată nervos și umoral, atât în sens stimulator, cât și inhibitor.

Mecanismul nervos a fost dovedit prin creșterea secreției de suc gastric ca urmare a distensiei duodenale, într-un mic stomac fundic cu inervația păstrată, ca și de suprimarea ei la anestezierea sau atropinizarea mucoasei intestinale.

Totuși, rolul principal în reglarea fazei intestinale îl dețin mecanismele umorale, căci secreția gastrică ce apare după stimularea mecanică sau chimică a duodenului are loc chiar dacă sunt secționare toate legăturile nervoase ale stomacului.

Factorul umoral principal care acționează este gastrina, numită de Grossman gastrina intestinală (1968), secretată de mucoasa duodenală.

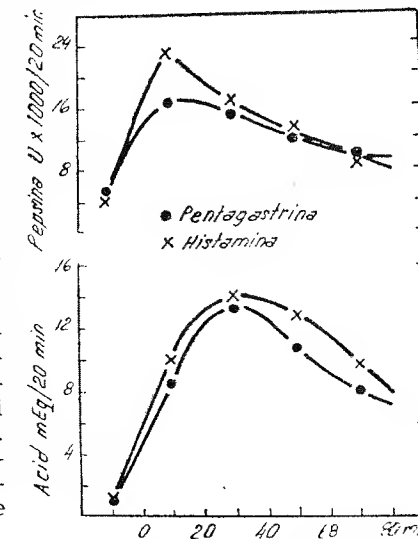


Fig. 301. Efectul comparativ al injecției subcutanate de pentagastrină și histamină asupra secreției gastrice.

Acțiunea ei stimulatorie a fost dovedită atât experimental, cât și pe pacienți antrectomizați. Alți hormoni intestinali care stimulează secreția acidă a stomacului sunt motilinul și bombesina.

Unele substanțe chimice, cum ar fi acizii, grăsimile și produșii de digestie lipidică, soluțiile hipertone, venite în contact cu mucoasa duodenală au efecte inhibitoare asupra secreției gastrice. Această acțiune se exercită pe căi nervoase insuficient elucidate, dar în care sunt probabil interesate fibre vagale inhibitoare necolinergice și neadrenergice, înervația simpatică și plexurile intramurale.

Principalul mecanism inhibitor este însă cel umoral.

Substanțele enumerate anterior stimulează eliberarea unui hormon din mucoasa duodenală, numit enterogastronă, cu efecte inhibitoare asupra secreției gastrice, realizate probabil prin intermediul secretinei și colecistokininei. O substanță cu acțiune asemănătoare a fost extrasă din urina de om (urogastrona).

Aceeași acțiune inhibitoare o au și alți hormoni intestinali, cum sunt somatostatina, secretina, colecistokina, GlP, enteroglucagonul, VIP. Având în vedere acțiunile lor diverse și complexe, ei sunt prezentați separat în capitolul Hormoni gastro-intestinali.

În concluzie, reglarea funcției secretorii a stomacului se realizează prin mecanisme complexe neuro-umorale (fig. 302).

Succesiunea topografică și funcțională a celor trei faze reflexe întreține și adaptează secreția gastrică la necesități. Fazele psihică și cefalică nu durează decât o oră sau două. Sucul rezultat este abundent și foarte activ. Acest suc amorsează și pregătește faza umorală, gastrică și duodenală, a cărui suc mai puțin activ continuă să fie secretat timp de 6—8 ore. Intervenția mecanismelor nervos și umoral se exercită în paralel.

Actele motorii și secretorii, care sunt de origine atât nervoasă, cât și umorală, se asociază pentru a realiza chimul gastric.

Influențele nervoase care intervin asupra secreției gastrice, în afara celor simpatico-parasimpatice, aparțin centrilor superiori corticali, având ca stație intermediară de releu hipotalamusul anterior și posterior.

Asupra secreției gastrice își exercită influența și numeroase substanțe farmacologice. Dintre stimulenți amintim: histamina (cu acțiune periferică), insulina (cu acțiune centrală), acetilcolina (substanță parasimpatotropă).

Substanțele parasimpatolitice care reduc secreția gastrică sunt: beladona și alcaloizii ei, atropina, hiosciamina, precum și anticolinergicele de sinteză, ca bantina și probantina.

Inhibarea secreției gastrice poate avea loc în fiecare din următoarele trei circumstanțe: (a) una din condițiile necesare secreției lipsește — de exemplu, diminuarea debitului sanguin prin adrenalină sau vasopresină; (b) celulele secretoare sunt deprimare — de exemplu, de un mediator chimic eliberat de terminațiile nervoase apropiate celulelor; (c) stimularea hormonală sau nervoasă poate fi întreruptă sau redusă.

SECREȚIA gastrică este sub dublul control:

a) NERVOS — Mesajele transmise de la centru prin nervii vegetativi (vagi) la GLANDELE GASTRICE  
→ secreție acidă, bogată în enzime

b) UMORAL — Mesajul chimic transmis pe cale sanguină → reglarea lentă a secreției acide, de lungă durată

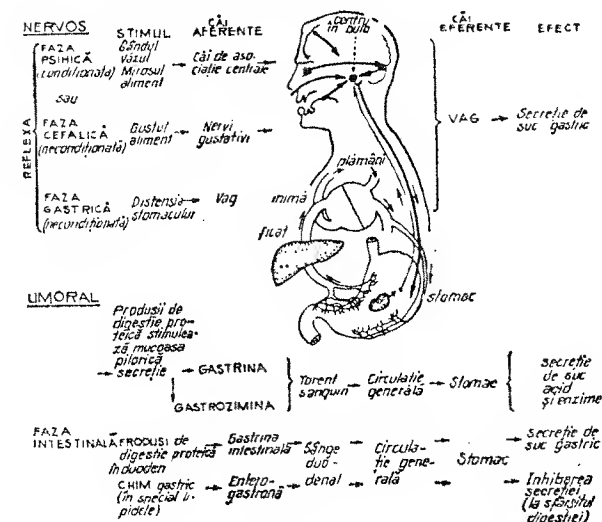


Fig. 302. Reglarea secreției gastrice.

Toți factorii ce intervin în reglarea activității secretorii a stomacului realizează, în condiții fiziologice, o secreție gastrică adecvată ca volum și conținut stării funcționale a acestuia și caracteristicilor cantitativ-calitative ale alimentelor ingerate.

### 9.2.2.3. Explorarea secreției gastrice

Se face prin recoltarea sucului gastric cu ajutorul sondelor Einhorn sau Faucher, măsurându-se apoi volumul și dozându-se aciditatea. La animale, recoltarea se poate face și prin fistulă gastrică simplă sau dublă (fistulă gastrică și fistulă esofagiană) sau cu ajutorul micului stomac Heidenhein perfecționat de Pavlov și care permite recoltarea de suc gastric pur.

La om, recoltarea prin fistulă a sucului gastric are loc numai în condiții excepționale (accidental sau postoperator).

În mod curent, se determină în prealabil prin tubajul pe nemâncate (à jeun) lichidul gastric de stază, a cărui cantitate în mod normal este de 30—50 ml suc gastric. Se trece apoi, cu ajutorul tehnicii sondajului

fracționat, la determinarea sucului gastric obținut după stimularea secreției gastrice. Stimularea se face cu ajutorul prânzurilor de probă (prânzul Ewald-Boas cu alcool sau Leporski). Cel mai frecvent, în prezent, stimularea se realizează prin teste farmacologice care au o valoare clinică superioară metodelor vechi, reprezentate de prânzurile de probă sau proba cu cafeină Katsch și Kalk etc. Se folosește, astfel, testul cu histamină Kay, testul cu insulină Hollander sau teste cu analogi ai histaminei: histalogul sau pentagastrina (Peptavlon).

Exprimarea acidității după titrarea cu NaOH N/10 a sucului gastric se face separat pentru acidul clorhidric liber, combinat și total, în unități clinice Javorski, în grame sau miliechivalenți la litru (mEq/l). Numărul de ml NaOH N/10 care au neutralizat aciditatea liberă, combinată sau totală din 100 ml suc gastric reprezintă unitățile clinice Javorski (valorile normale: HCl liber=15 U.C., HCl combinat=25 U.C. și aciditatea totală=40—60 U.C.).

Cunoscând numărul de ml NaOH N/10 necesar pentru neutralizarea a 100 ml suc gastric, se poate calcula aciditatea în g/l înmulțind numărul de ml NaOH N/10 cu 0,00365 g HCl și apoi cu 10 (1 ml NaOH N/10 neutralizează 0,00365 g HCl).

Valorile normale pentru acest mod de exprimare sunt: HCl liber=0,9 g/l, HCl combinat=1—2,5 g/l și aciditatea totală=2,5—3,5 g/l.

Aciditatea totală este formată din aciditatea liberă la care se adaugă aciditatea combinată, adică aciditatea legată de mucină sau proteine.

Calculul în mEq/l se poate face știind că 1 mEq HCl conține 0,0365 g HCl; valoarea normală pentru aciditatea totală este de 100—120 mEq/l.

În ultimul timp, exprimarea acidității se face în debit de acid clorhidric (QH<sup>+</sup>), sau debit acid orar, care reflectă concentrația hidrogenionilor liberi în mEq/l, după formula:

$$QH = \frac{\text{Vol. suc gastric în ml/h} \times \text{aciditatea titrabilă (mEq/l)}}{1000}$$

Valorile normale sunt de 1,5—2,5 mEq HCl/h pentru secreția gastrică bazală și 20—30 mEq HCl/h pentru cea stimulată.

Dacă aciditatea totală este mai mică decât valorile normale, starea respectivă se numește hipoaciditate, iar dacă le depășește, se consideră hiperaciditate.

Când aciditatea totală lipsește, se utilizează termenul de anaciditate. Lipsa atât a acidității, cât și a pepsinei este cunoscută sub numele de achilie. Scăderea cantității de acid clorhidric este numită hipoclorhidrie, lipsa — aclorhidrie, iar creșterea peste limitele fiziologice — hiperclorhidrie.

O categorie importantă de explorări ale secreției gastrice este cea reprezentată de dozările enzimactice. Se utilizează, astfel, în examene de finețe: dozarea lactic dehidrogenazei, fosfatazei alcaline, transaminazelor, ureazei, ribonucleazei și, în mod deosebit, activitatea peptică

a enzimelor proteolitice prin metoda cu radio-iod-serumalbumină (RISA) și metoda cu hemoglobină.

Alte dozări privesc determinarea factorului intrinsec (utilă în anemii pernicioasă și gastritele atroifice), a gastrinei serice și investigațiile imunologice (anticorpii anticelulă parietală și anticorpii antifactor intrinsec).

Examenul microscopic al sucului gastric normal, extras după prânzul de probă, pune în evidență rare epitelii cu origine din mucoasa gastrică, rare leucocite normale sau parțial digerate, mucus, rare microorganisme, picături de grăsime și granule de amidon.

Explorări suplimentare gastrice ce pot aduce date indirecte referitoare la secreția gastrică sunt radioscopia, endoscopia și citologia gastrică.

#### 9.2.2.4. Motilitatea gastrică

La mamifere, cu excepția rumegătoarelor, stomacul este o pungă extensibilă de capacitate diferite în funcție de specie și individ.

La omul adult, conținutul său variază în stare fiziologică de la 1 la 1,5 litri. Din punct de vedere funcțional, stomacul este un organ cavitărilor muscular, prevăzut cu un sfincter, pilorul, al cărui joc de închidere-deschidere asociat cu peristaltismul gastric reglează trecerea alimentelor în intestin.

Motricitatea gastrică asigură: (a) depozitarea unor mari cantități de alimente și trecerea acestora fracționată în segmentele inferioare ale tubului digestiv; (b) omogenizarea alimentelor cu suc gastric până se formează un amestec semifluid numit chim; (c) golirea lentă a alimentelor din stomac în duoden, într-un anumit ritm.

a) *Depozitarea alimentelor în stomac.* Când unda peristaltică esofagiană ajunge la sfincterul esofagian inferior, acesta se relaxează reflex. Urmează relaxarea fundului și corpului stomacului, care face posibilă acumularea de cantități din ce în ce mai mari de alimente fără a crește presiunea intragastrică. Aceste răspunsuri sunt mult diminuate când nervii vagi sunt secționați, ceea ce indică că aceștia constituie calea majoră pentru asigurarea controlului relaxării stomacului.

Alimentele care au pătruns primele în stomac sunt mai aproape de pereți, iar ultimele mai aproape de cardia.

b) *Amestecarea alimentelor.* Stratul muscular al fundului și corpului stomacului este slab reprezentat, de aceea contracțiile sunt slabe. Ca rezultat, conținutul alimentar al fundului și corpului tinde să formeze stratificări în funcție de densitatea acestuia. Conținutul rămâne neamestecat aproximativ o oră după ingestie.

Grăsimile tind să formeze un strat lipidic (ulei) la suprafața restului conținutului gastric.

Stomacul prezintă două categorii de contracții care au rolul de a amesteca conținutul său cu suc gastric (fig. 303).

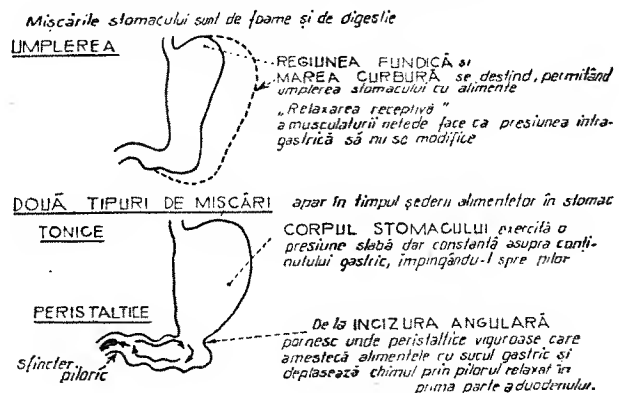


Fig. 303. Mișcările stomacului.

Contracțiile de tonus, sau peristaltice, de adaptare la conținut și amestecare, sunt contracții de intensitate mică, cu frecvență de 3 cicluri pe minut și care încep în apropierea cardiei și avansează spre pilor, determinând amestecarea cu secreția gastrică și deplasarea straturilor celor mai externe ale alimentelor spre antrul piloric.

Contracțiile peristaltice sunt prelungiri ale contracțiilor tonice care devin de intensitate mai crescută la nivelul antrului piloric. Se propagă în același ritm ca și contracțiile tonice și se intensifică în momentul evacuării conținutului gastric în duoden.

Contracțiile gastrice, puternic semnificative, încep obișnuit la mijlocul corpului stomacului și se îndreaptă către pilor. Ele cresc în viteză și forță pe măsura apropierii de joncțiunea gastro-duodenală. Ca rezultat, cea mai mare parte a activității de amestecare are loc în antru.

O serie de unde sunt suficient de puternice pentru a determina fracționarea în porțiuni mici, de câțiva milimetri, a conținutului antral, facilitând intrarea acestora în bulbul duodenal.

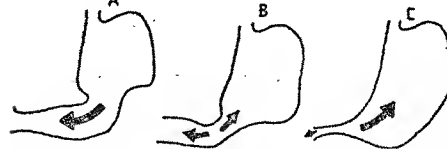


Fig. 304. Rolul peristaltismului gastric în amestecarea și tranzitarea chimului în duoden. A: Impingerea conținutului spre duoden. B: Trecerea unei părți din chim în duoden. C: Retropulsia altei părți a chimului gastric înapoi spre corpul stomacului.

O mare parte din conținutul antral, datorită contracției puternice ulterioare a părții terminale a antrului, sfînterul piloric, se va reîntoarce în partea proximală a acestuia, fenomen numit retropulsie. Aceasta contribuie la creșterea amestecării conținutului antral cu secreția gastrică (fig. 304).

Alături de contracțiile expuse s-a mai descris al treilea tip de contracții, care apar la un stomac

golit de mai mult timp. Washburn (1972) a constatat că aceste contracții puternice coincid cu momentul apariției senzației de foame. Atunci când contracțiile devin foarte puternice, ele se pot tetaniza timp de 2—3 minute, urmând contracții liniștite timp de 10—15 minute, după care reapar noi contracții tetanice. Contracțiile de foame sunt însoțite deseori de dureri.

Fenomenele mecanice descrise anterior au la bază activitatea electrică spontană a unor celule musculare netede din peretele gastric, unde peristaltice gastrice fiind urmarea ritmului electric de bază al stomacului, de origine miogenă.

Un grup de celule musculare longitudinale netede localizate în partea superioară a mării curburii servește ca *pace-maker* pentru contracțiile lente gastrice, impunând descărcările lor, la fel ca și *pace-maker*-ul cardiac. Undele lente de contracție se propagă în restul stomacului prin musculatura longitudinală netedă și se răspândesc în stratul intern circular până la pilor. Acest tip de potențial de mică amplitudine a fost numit ritm electric de bază.

În funcție de starea de excitabilitate a celulelor musculare netede, unde lente pot determina potențiale de acțiune care ar iniția contracția mușchiului circular neted. Frecvența potențialelor de acțiune este determinată de excitabilitatea mușchiului gastric neted.

c) *Evacuarea gastrică*. Evacuarea stomacului este realizată de undele peristaltice care străbat stomacul spre duoden, având de înfrânt rezistența sfînterului piloric.

Cât timp stomacul este gol, pilorul este întredeschis și lasă să treacă secreția și saliva înghițită. Gradientul de presiune realizat în această situație este de 3—5 cmH<sub>2</sub>O. Contracțiile peristaltice intermitente, care pot exercita o presiune mai mare de 50—70 mmH<sub>2</sub>O în regiunea antrului piloric, sunt capabile să efectueze evacuarea chimului indiferent de conținutul acestuia.

Pilorul rămâne deschis între două unde peristaltice consecutive. Fiecare undă peristaltică se propagă de la stomac la duoden și închide intermitent pilorul. Când se apropie de sfînter, unda peristaltică gastrică crește presiunea la 25—30 cmH<sub>2</sub>O în antru și evacuarea conținutului său se efectuează până la închiderea pilorului. Presiunea în bulbul duodenal crește, la rândul său, și împinge înainte conținutul intestinal, în timp ce pilorul se redeschide în așteptarea unei noi unde peristaltice (Quigley, 1951).

Există o teorie mai veche (Pavlov, 1900) care admite și existența unei autonomii funcționale a pilorului, independentă de motilitatea gastrică: undele peristaltice asaltează sfînterul, dar nu își manifestă efectul asupra acestuia decât dacă îl găsesc deschis. În acest caz, ajungerea chimului acid în duoden provoacă închiderea reflexă a pilorului care persistă până când aciditatea este neutralizată de sucul pancreatic foarte alcalin. În timpul acestei perioade, contracțiile gastrice se izbesc de pilorul închis, chimul se reîntoarce în antru și preantru până ce calea spre intestin redevine permeabilă.

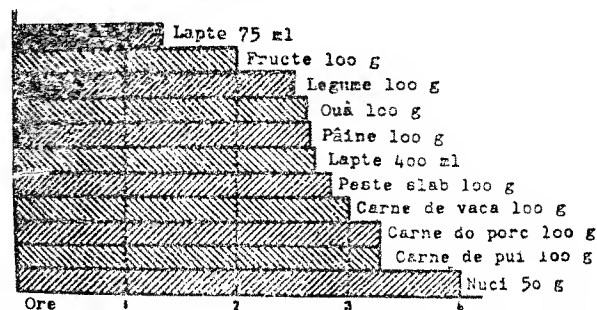


Fig. 305. Durata evacuării gastrice a diverselor tipuri de alimente.

Se pare că fiecare din cele două interpretări conține o parte din adevăr, având în vedere numeroșii factori care contribuie la jocul pilorului, accelerând sau încetinind tranzitul gastric.

Timpul de staționare a alimentelor în stomac este foarte variabil. El este în directă legătură cu abundența, consistența și receptivitatea intestinului subțire la chim (fig. 305).

Receptivitatea la chim a intestinului este determinată de cantitățile de chim existent în duoden, aciditatea chimului și tipul de aliment.

Componentii chimului gastric se găsesc separați în trei faze: lichide, grăsimi și solide, ce se evacuează etapizat.

Faza lichidă tranzitează duodenul rapid și este înlocuită de secreția gastrică; urmează trecerea lipidelor, care acționează asupra receptorilor duodenali, cu rol inhibitor asupra procesului ulterior de evacuare, și, în fine, cel mai lent se evacuează particulele solide, după prealabila lor omogenizare și suspendare în faza lichidă.

Intestinul subțire poate inhiba peristaltismul antral și astfel se întârzie evacuarea prin intermediul unui reflex entero-gastric de la duoden la stomac sau prin eliberarea din mucoasa intestinului subțire a unui hormon, enterogastrona, care ajunge pe cale sanguină la stomac.

Reflexul entero-gastric poate fi declanșat când în duoden sunt evacuate cantități mari de chim sau de aciditatea excesivă a chimului.

Voma. Prin vomă se înțelege reacția reflexă de evacuare a conținutului gastric prin cavitatea bucală la exterior. Este în general precedată de greață, paloare, sialoree, transpirații reci, tulburări respiratorii, lăcrimare.

Manifestările motrice din cursul vomei încep cu o scădere bruscă a tonusului gastric, care coboară limita inferioară a stomacului. Pilorul se închide și dispar undele peristaltice. Diminuarea tonusului gastric coincide cu senzația de greață care precedă vărsătura.

Greața este inițiată printr-o inspirație forțată cu glota închisă și contracția puternică a mușchilor abdominali. Aceasta determină o scă-

dere a presiunii intratoracice și creșterea presiunii intraabdominale, ceea ce creează o mare diferență de presiune între stomac și esofag. Sfincterul esofagian inferior se relaxează, pentru a primi conținutul gastric, dar sfincterul esofagian superior rămâne închis, prevenind voma. Când mușchii respiratori și abdominali se relaxează, esofagul evacuează el însuși conținutul înapoi în stomac.

Voma este precedată astfel de secvențe de greață, din care una se poate termina cu vărsătură.

În timpul vomei, se produc succesiv: relaxarea părții superioare a stomacului, contracția regiunii antrale, care refluează conținutul stomacului în regiunea fundică devenită atonă, și deschiderea cardiei. Laringele și osul hioid sunt reflex trase înaintea, deschizând sfincterul esofagian superior. Contracția bruscă și puternică a diafragmului și musculaturii abdominale determină creșterea presiunii intragastrice și, în final, evacuarea conținutului în faringe și gură.

Greața și voma împreună cu evacuarea stomacului pot determina violente dureri abdominale.

VOMA este un act reflex

Căile nervoase implicate:

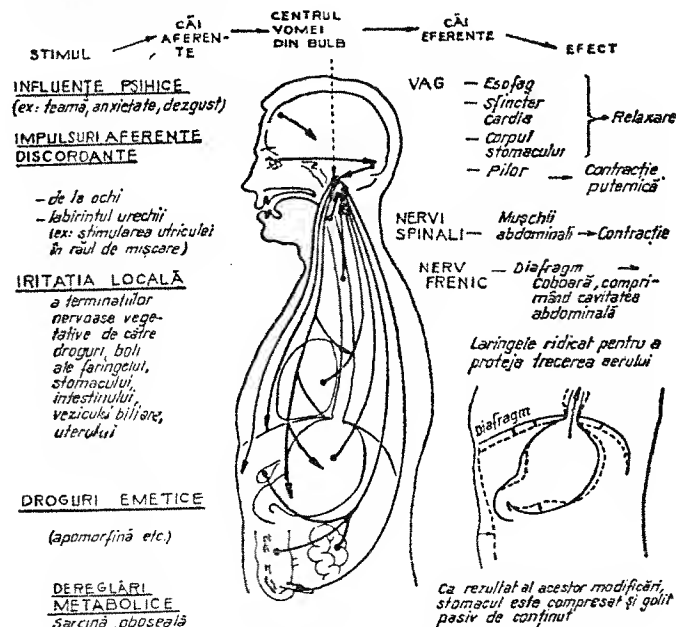


Fig. 306. Reflexul de vomă.

Centrul reflexului vomei se află în bulb, în vecinătatea centrilor: respirator, salivar și vasomotor, ceea ce justifică apariția modificărilor respiratorii, a salivăției și a palorii.

Voma produsă prin excitarea directă a centrului bulbar nu este precedată de greață, iar participarea musculaturii striate abdominale este puțin importantă.

Impulsurile aferente sosesc la centrul vomei în majoritate de la nivelul zonelor receptoare ale organelor interne: tractul gastro-intestinal și glandele anexe, peritoneu, cord, rinichi, organe genitale, a căror iritare mecanică, chimică sau inflamatorie poate declanșa vărsătura. Un număr mai restrâns de impulsuri poate sosi de la zona chemoreceptoare vecină centrului vomei (zona „trigger”) și, de asemenea, de la structurile nervoase superioare bulbului (stimuli psihici corticali, stimuli hipotalamici). Aceste structuri pot media și impulsuri sosite de la analizatori (optic, acustic, labirintul vestibular), care ajung la bulb prin căi specifice și care fac legătura între centrii nervoși superiori ai analizatorilor și centrul vomei.

Impulsurile motorii de la centrul vomei sunt transmise la periferie prin nervii cranieni V, VII, IX, X și XII și prin nervii spinali la diafragm și mușchii abdominali (fig. 306).

Substanțele medicamentoase care produc voma se numesc emetizante și acționează fie reflex, prin iritarea mucoasei gastrice, fie prin influențarea zonei „trigger” (morfina, apomorfina).

#### 9.2.2.5. Reglarea motilității gastrice

Motilitatea gastrică este permanent adaptată solicitărilor digestiei, în funcție mai ales de proprietățile fizico-chimice ale chimului gastric. În perioadele interdigestive, activitatea motorie a stomacului este minimă. Reglarea motricității gastrice este asigurată pe cale nervoasă (reflexă) și pe cale umorală.

**Reglarea reflexă extrinsecă.** Inervația vegetativă extrinsecă a stomacului este realizată de către nervii vagi și simpatici pe căi aferente și eferente, realizând atât coordonarea motilității gastrice, cât și troficitatea structurilor stomacului.

Fibrele vegetative extrinseci sunt reprezentate predominant de către parasimpatic și în mai mică măsură de către simpatetic.

Inervația ambelor sisteme realizează prin fibrele aferente și eferente reflexe digestive lungi, cu centrul în formațiunile superioare ale encefalului.

Excitarea capătului periferic al vagului toracic crește tonusul, frecvența și amplitudinea contracțiilor stomacului, iar bivagotomia supra-diafragmatică predispune la atonie gastrică și spasm piloric. Acest fapt demonstrează că nervii vagi sunt motori pentru stomac și inhibitori la nivelul pilorului, efectele contrarii datorându-se probabil existenței în trunchiul vagal eferent, pe lângă fibrele colinergice, și a fibrelor adrenergice și peptidergice.

Sistemul simpatic exercită efecte inverse, de inhibare a peristaltismului gastric și de tonifiere a sfincterului piloric.

Deschiderea intermitentă a pilorului se realizează astfel sub controlul balansat al celor două sisteme, simpaticul menținând orificiul închis atât timp cât parasimpaticul nu impune evacuarea.

Excitantul fiziologic al activității reflexe motorii gastrice este reprezentat de prezența alimentelor în stomac și de distensia mecanică a pereților stomacali, dublată de acidifierea progresivă a alimentelor.

Parasimpaticul este principalul coordonator al contracțiilor gastrice. O dovadă importantă în favoarea acestei afirmații este faptul că vagotomia bilaterală dezorganizează ritmul electric bazal de origine miogenă, cu unde de contracție de amplitudine și viteze diferite, ce se propagă anarhic, asociate cu scăderea frecvenței și amplitudinii contracțiilor și chiar inițierea de unde antiperistaltice. Simpatetomia farmacologică sau chirurgicală nu influențează motricitatea gastrică, iar efectele stimulării adrenergice se reflectă predominant pe irigație și, în măsură mai mică, pe activitatea secreto-motorie gastrică.

**Reglarea reflexă intrinsecă.** Faptul că fragmentele de stomac sau de intestin plasate într-un lichid de perfuzie oxigenat continuă să se contracte spontan, precum și reinstalarea evacuării gastrice la un scurt interval de timp după denervare arată că tractul gastro-intestinal posedă în însăși structura sa elementele necesare activității ritmice contractile. Automatismul gastric este realizat atât de plexurile nervoase colinergice Meissner și Auerbach, cât și de proprietatea intrinsecă a musculaturii netede de a se contracta chiar și în absența oricărei inervații. Plexurile mucoase și submucoase au funcție senzitivă, iar cele mienterice predominant motorie.

Arcul reflex segmentar este format din receptori prezenți în pereții gastrici, care, stimulați de chimul gastric, își trimit impulsurile de-a lungul fibrelor aferente prin una sau mai multe sinapse și apoi prin fibrele eferente ale acestora la musculatura netedă.

Stimularea stomacului, al cărui perete a fost în prealabil anesteziat, determină apariția contracțiilor gastrice, demonstrând existența unei reglări periferice prin reflexe intramurale scurte care se integrează în ansamblul funcțional al reflexelor lungi, de asociație, centrale și inter-centrale.

Rețeaua plexurilor nervoase intraparietale se află permanent sub influența modulatorie a inervației vegetative extrinseci, fibrele nervoase vago-simpatice făcând sinapsă cu neuronii arcului reflex local. Rolul inervației extrinseci este de a amplifica sau reduce activitatea motorie, ca de altfel și secretorie, a stomacului.

Reglarea activității pompei pilorice se efectuează atât prin semnale ce pleacă din stomac, cât și prin semnale sosite din duoden.

Cercetările experimentale și clinice au evidențiat prezența a mai multor tipuri de receptori în mucoasa gastro-duodenală, specializați în perceperea stimulilor fizici și chimici și a căror excitare determină apariția de impulsuri aferente pe căile parasimpatice și simpatice. În raport



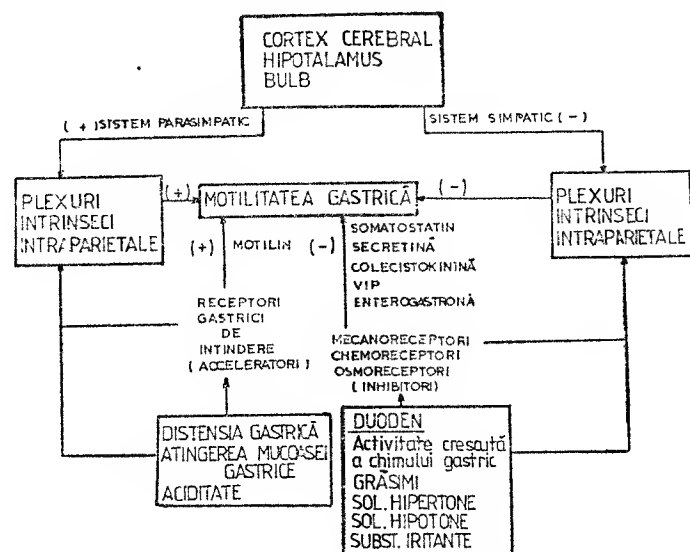


Fig. 307. Mecanismul neuro-umoral al evacuării gastrice.

cu efectele pe care le au asupra evacuării gastrice, ei se împart în receptori cu efect accelerator, prezenți în mucoasa fundică și stimulați de distensia gastrică, și cu efect inhibitor, situați la nivel duodeno-jejunal.

Stimularea receptorilor inhibitori inițiază reflexul entero-gastric, cu rol depresor al activității pompei pilorice. Astfel, de fiecare dată când chimul gastric ajunge în duoden, distensia acestuia declanșează inhibarea peristaltismului antral, limitând evacuarea (reflex protector).

Impulsurile nervoase inhibitoare transmise din duoden înapoi spre stomac, în special în timpul evacuării gastrice, par a juca rolul cel mai important în determinarea ratei de activitate a antrului piloric ca și a ratei evacuării (fig. 307).

S-au descris mai multe tipuri de receptori inhibitori: mecanoreceptori, chemoreceptori pH-sensibili, chemoreceptori proteo- și lipidosensibili, osmoreceptori. Căile arcului reflex sunt formate de fibrele aferente și eferente vagale subordonate centrului gastrosecretor bulbar, dar unele impulsuri pot fi transmise direct pe calea plexurilor mienterice intraparietale.

Reflexul entero-gastric inhibitor apare ca un mecanism de protecție a intestinului față de supraîncărcare, în cazul unei evacuări prea rapide a conținutului gastric, și dispore după secționarea nervilor vagi, nu însă a simpaticului (splanhnicilor).

El mai poate fi declanșat și de aciditatea excesivă a chimului acid, când pH-ul chimului care pătrunde în duoden scade sub 3,5—4,0, sistând

evacuarea în continuare a conținutului acid în duoden, până ce chimul odată ajuns în duoden va fi neutralizat.

Soluțiile hiper- și hipotone pot cauza un reflex entero-gastric, prevenind curgerea prea accelerată a celor două tipuri de lichide în intestin și totodată eventualele schimbări rapide în balanța electrolitică a organismului, prin absorbția conținutului intestinal.

Reflexul entero-gastric mai poate fi inițiat și de substanțe iritante pătrunse în duoden, ca și de unii produși ai metabolismelor proteice și lipidice.

Răspunsul inhibitor asupra peristaltismului gastric, apărut după o alimentație bogată în lipide sau în cazul tranzitării duodenului de către un chim gastric cu aciditate crescută, nu este abolit complet după vagotomie. Aceasta dovedește implicarea importantă a plexurilor nervoase intramurale în acest mecanism, cuplat, după cum arată datele clinico-experimentale, și cu rolul său în stimularea eliberării hormonului enterogastronă.

Alte reflexe inhibitoare gastrice sunt: reflexul ileo-gastric (evacuare gastrică încetinită în condițiile unui ileon umplut), reflexul ano-gastric (evacuare gastrică lentă datorită destinderii mecanice a anusului), precum și reflexe cu punct de plecare în nociceptorii viscero-somatici.

*Mediația chimică a transmisiiei nervoase în musculatura gastrică.* La nivelul terminațiilor nervoase din peretele muscular gastric, ca de altfel și în acela al intestinului, acționează o serie de neurotransmițători, și anume: acetilcolina, noradrenalina, serotonina, histamina, substanța P. Aceste substanțe pot acționa în același timp și pe calea circulației generale.

Acetilcolina, mediator primar parasimpatic, își exercită efectele excitatoare direct pe celulele musculare netede, acționând predominant asupra receptorilor muscarinici.

Se discută și un rol miorelaxant în anumite zone ale tractului gastro-intestinal, dar dovezile nu sunt convingătoare.

Noradrenalina are efecte predominant inhibitoare pe răspunsul electric și contractil al celulelor mușchiului neted din pătura musculară externă, dar stimulează contractia muscularis mucosae. Efectul primar inhibitor este exercitat la nivelul plexurilor intrinseci, prin intermediul alfa-receptorilor, sau direct pe fibra musculară netedă, via beta-receptori.

Serotonina, histamina și substanța P, prezente în tubul digestiv de la stomac la colon, candidează azi la grupa neurotransmițătorilor clasici. Serotonina a fost izolată în celulele enterocromafine din mucoasa intestinală și în neuronii din plexurile intramurale. Acționează direct pe diferiți receptori ai fibrei netede sau prin mijlocirea neuronilor colinergici sau plexurilor intramurale crescând eliberarea de acetilcolină, în ambele cazuri stimulând îndeosebi răspunsul contractil peristaltic, legat de creșterea presiunii intramurale.

Histamina, prezentă la nivelul plexurilor intrinseci, favorizează eliberarea acetilcolinei de către neuronii colinergici, acțiunea directă pe fibra musculară apărând numai la concentrații mari.

Substanța P, prezentă în tractul gastro-intestinal și în unele zone ale sistemului nervos central, a fost admisă ca neurotransmițător digestiv. Ea determină contracția mușchiului neted și stimulează reflexul peristaltic.

Alte substanțe ce sunt eliberate la nivelul terminațiilor nervoase și pot interveni în reglarea motilității gastro-intestinale sunt: ATP, enkefalinele, vasopresina, ocitocina, peptidul vasoactiv intestinal (VIP) și somatostatina.

**Influențe nervoase centrale.** Activitățile nervos-centrale ce au o componentă emoțională (durere, teamă, agresivitate) se reflectă asupra activității tractului digestiv, influențând motilitatea și secreția gastrică.

Stimularea electrică a unor regiuni ale SNC, mai ales ale sistemului limbic, influențează motilitatea gastrică. Astfel, la om, excitarea ariei din jurul insulei și a scizurii Sylvius poate declanșa fie puternice contracții gastrice, fie inhibarea acestora. De asemenea, stimularea regiunii tubului la pisici neanesteziate prin electrozi implantați determină o creștere a presiunii intragastrice ce poate fi abolită prin vagotomie, în timp ce stimularea hipotalamusului posterior este urmată de o diminuare a presiunii intragastrice și oprirea peristaltismului.

**Reglarea endocrină a motilității gastrice.** Unii hormoni gastro-intestinali eliberați de sistemul endocrin difuz prezintă importante influențe reglatoare asupra motricității gastrice.

Gastrina, eliberată prin mecanisme colinergice de către antrul piloric ca răspuns la distindere și compoziția chimică a chimului, produce modificări ale motilității independent de efectul secretor. Ea determină creșterea activității electrice a fibrelor musculare gastrice, stimularea contracțiilor pe stomacul gol și scăderea tonusului regiunii fundice cu întârzierea evacuării gastrice.

Colecistokinina, secretina și somatostatina diminuează motilitatea antrală, contractă pilorul și întârzie evacuarea. VIP și glucagonul determină, de asemenea, temporizarea evacuării gastrice, în schimb motilitatea crește frecvența potențialelor de acțiune gastrice și stimulează activitatea de evacuare a stomacului.

#### 9.2.2.6. Explorarea motilității gastrice

Activitatea motorie a stomacului se poate investiga prin metodele: viscerografică, radiologică și radiocinematografică.

Metoda viscerografică constă în înscrisura contracțiilor gastrice prin folosirea unei sonde subțiri de tip Einhorn, prevăzută cu un balonaș gol, ce este introdus în stomac prin înghițire. Distinderea balonului prin introducerea de aer sau apă declanșează motilitatea gastrică. Variațiile de presiune determinate de mișcările stomacului vor fi transmise, printr-un sistem pneumatic închis sau prin traductori de presiune, unei penite înscrisoare, înregistrându-se gastrograma.

Metoda radioscopică se practică pe nemâncate, utilizând o substanță de contrast opacă la razele X și vizualizând la început stomacul gol și apoi ingestia fracționată a substanței opace.

Metoda radiocinematografică dă posibilitatea studierii conturului stomacului în dinamică, datorită înregistrării succesive și rapide a mișcărilor peristaltice ale stomacului.

#### 9.2.3. DIGESTIA INTESTINALĂ

Ultima etapă a digestiei este cea intestinală, în cursul căreia se continuă scindarea enzimatică a substanțelor alimentare, începută în cavitatea bucală și stomac.

În intestinul subțire se desfășoară în același timp și importante fenomene de absorbție, ce au ca rezultat trecerea în sistemele circulatorii sanguin și limfatic a alimentelor sub formă de nutrienți simpli: aminoacizi, monozaharide și acizi grași.

Se admite că segmentul superior al intestinului subțire deține predominant un rol digestiv și moderat absorbtiv, în timp ce segmentul inferior are în special funcție de absorbție, participând mai puțin la procesul de digestie.

Digestia componentelor chimului gastric are loc în duodenul inferior și jejun-ileon, prin acțiunea asupra acestuia a produșilor de secreție pancreatică, biliară și intestinală propriu-zisă, secreții ce se găsesc amestecate la nivelul intestinului.

La nivelul primei porțiuni a intestinului se varsă sucul pancreatic și bila.

##### 9.2.3.1. Secreția pancreatică

Pancreasul este o glandă anexă a tractului gastro-intestinal, cu funcții exocrină și endocrină.

Structura pancreasului exocrin este asemănătoare celei a glandelor salivare, fiind constituit din acini secretori și ducte intralobulare ce se varsă în marile canale excretorii — Wirsung și Santorini (fig. 308).

Celulele acinoase se disting prin prezența abundentă a granulelor de zimogen, transportate prin exocitoză în ductele pancreatice, și a unui aparat Golgi cu rol esențial în formarea acestora. Celulele epiteliale ale canaliculelor excretorii prezintă activități enzimatică marcantă cu rol în secreția hidro-bicarbonată.

Canalul Wirsung străbate transversal pancreasul de la coadă la cap și se varsă în porțiunea a doua a duodenului, cel mai frecvent printr-un orificiu comun cu canalul coledoc la nivelul ampulei Vater, prevăzută cu sfincterul Oddi (fig. 309).

**Sucul pancreatic.** Produs de secreție al pancreasului exocrin, sucul pancreatic se eliberează în cantitate de 1000—1500 ml în 24 de ore. El se prezintă ca un lichid clar, vâscos, cu o densitate variind între 1008—1012 și cu un pH de 7—9, direct proporțional cu rata eliberării din acini.

În compoziția sucului pancreatic intră substanțe anorganice și organice.

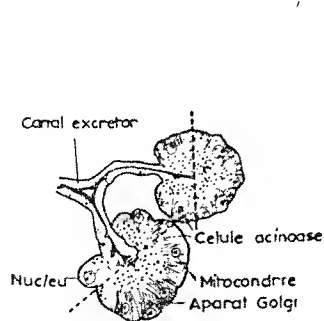


Fig. 308. Structura acinilor pancreatici.

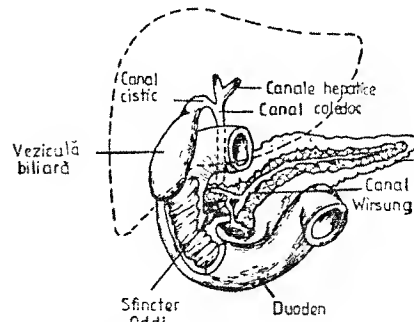


Fig. 309. Reprezentarea schematică a topografiei pancreasului, veziculei biliare și căilor biliare extrahepatice.

Substanțele anorganice sunt reprezentate prin cationi de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  și anioni:  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ . Cantitatea de anion bicarbonic crește, pe măsura creșterii debitului secretor al pancreasului. Rolul său este unul din cele mai importante, în combinație cu  $\text{Na}^+$  dând naștere bicarbonatului de sodiu ce asigură alcalinitatea puternică a sucului pancreatic ( $\text{pH}=8,0-8,5$ ), cu acțiune de neutralizare a sucului gastric la sosirea acestuia în duoden.

Dintre substanțele organice, cele mai importante sunt enzimele. Acțiunea acestora se exercită asupra celor trei principii alimentare: proteine, lipide, glucide.

**Enzimele proteolitice.** Enzimele proteolitice pancreatice hidrolizează proteinele până la stadiul terminal de oligopeptide. Aceste enzime sunt: tripsina, chimotripsina, carboxipeptidaza și ribonucleaza.

**Tripsina.** Lichidul pancreatic pur este lipsit de acțiune proteolitică. Celulele glandulare pancreatice elaborează un zimogen precursor — tripsinogenul inactiv. La un  $\text{pH}$  de  $7-8$ , acesta se transformă spontan în tripsină activă, printr-o reacție autocatalitică favorizată de  $\text{Ca}^{2+}$ . În intestin, această cataliză este realizată de o proteinază, enterokinaza, eliberată de mucoasa duodenală. Aceasta, având un conținut ridicat în polizaharide, nu este descompusă de enzimele intestinale înainte de a-și îndeplini rolul activator. Sub acțiunea enterokinazei, tripsinogenul se degradează în tripsină, pierzând din molecula sa șase aminoacizi.

Procesul se desfășoară exploziv, încât sunt suficiente numai urme de activator pentru a declanșa reacția, care continuă apoi nelimitat, indiferent de cantitatea de suc inactiv adăugată, întrucât tripsina odată formată transformă apoi catalitic propriul său precursor.

Tripsina, obținută în stare pură de Northrop (1934), este o endopeptidază ce scindează atât moleculele proteice mari, cât și peptidele simple. Acționează în mod specific rupând legăturile peptidice la nivelul radicalului carboxilic al celor doi acizi aminați bazici: lizina și arginina.

Această acțiune câștigă în eficacitate dacă proteinele au fost în prealabil supuse acțiunii pepsinei.

Tripsina este activă și asupra nucleoproteinelor până la scindarea acestora în acizi nucleici, stadiu de la care acțiunea este preluată și dusă mai departe de enzimele sucului intestinal propriu-zis. Acționează în mediu alcalin, la un  $\text{pH}$  cuprins între  $7$  și  $9$ , în funcție de gradul de ionizare a moleculei atacate. Sărurile de clor sunt ușor activatoare, posibil datorită faptului că favorizează dispersia micelilor coloidale și creșterea capacității lor de amestec cu enzima.

**Chimotripsina** este o endopeptidază care hidrolizează legăturile peptidice de la nivelul grupărilor carboxilice ale tirozinei, fenilalaninei, triptofanului, metioninei sau leucinei, la un  $\text{pH}$  optim de  $8$ . Spre deosebire de tripsină, care coagulează sângele, chimotripsina prezintă proprietatea de a coagula laptele. Precursorul inactiv elaborat de celulele glandulare pancreatice este chimotripsinogenul, activat de către tripsină prin ruperea succesivă a mai multor legături peptidice.

Chimotripsina prezintă o acțiune de digereare mai rapidă asupra caseinei decât tripsina, iar un amestec al acestor două enzime continuă procesul de digestie, chiar mai departe decât fiecare enzimă separat, sugerând că sediul lor de acțiune este diferit.

**Carboxipeptidaza** este o exopeptidază pancreatică care scurtează polipeptidele cu un aminoacid. Precursorul inactiv elaborat de celulele glandulare pancreatice este precarboxipeptidaza, activată la rândul ei de tripsină în prezența zincului, drept cofactor.

**Colagenaza** este elaborată inițial de către pancreas sub formă inactivă, care, sub acțiunea tripsinei, se transformă în produs activ. Colagenaza scindează legăturile peptidice ale colagenului la nivelul aminoacizilor: prolină, hidroxiprolină și glicină.

**Elastaza** este produsă sub formă inactivă de proelastază de către acinii glandulari pancreatici și apoi activată de către tripsină și enterokinază în duoden. Această enzimă hidrolizează în special legăturile peptidice ale aminoacizilor: alanină, serină, glicină.

**Ribonucleazele** sunt esterase ce acționează hidrolitic asupra acizilor ribonucleici și deoxiribonucleici, desfăcând legăturile ester-fosfat, rezultând oligonucleotide.

Alte enzime proteolitice din suc pancreatic sunt: protaminaza și leucin aminopeptidaza, care scindează protamina și, respectiv, eliberează leucina din lanțul polipeptidic.

Pancreasul este protejat de autodigestie prin faptul că secretă proteazele sub formă de precursori inactivi, care devin activi numai în intestin. Pe de altă parte, țesutul glandular pancreatic are proprietatea de a distruge enzimele proprii sau a le neutraliza printr-o antienzimă, și anume antitripsina (inhibitorul tripsinei). Această substanță este depozitată în citoplasma celulelor glandulare în jurul granulelor de enzime și previne activarea exagerată a tripsinei, atât în celulele secretoare, cât și în acinii și ductele pancreatice. Deoarece tripsina activează și alte en-

zime proteolitice, inhibitorul tripsinei poate preveni, de asemenea, și activarea acestora.

Atunci când pancreasul este lezat grav sau canaliculele pancreatice sunt blocate, se acumulează o cantitate mare de suc pancreatic; inhibitorul tripsinei fiind depășit și secreția pancreatică rapid activată, aceasta poate digera în câteva ore întregul pancreas (pancreatita acută, adesea letală).

**Enzimele glicolitice.** Amilaza pancreatică este analogă ca acțiune celei salivare. Este elaborată în celulele acinoase la nivelul granulelor zimogene și secretată sub formă activă. Are un grad mult mai înalt de activitate decât ptialina, putând să digere în 30 de minute cantități de amidon de 20 000 de ori mai mari decât greutatea sa. Acționează la un pH optim de 6,5—7,2, prezența ionului de clor fiind necesară la activarea enzimei.

**Enzimele lipolitice.** Lipaza pancreatică este cea mai activă estercază din tubul digestiv, care separă prin hidroliză acizii grași de glicerol, la un pH variabil între 7—8, în prezența ionilor de  $\text{Ca}^{2+}$  și  $\text{Mg}^{2+}$ , ca activatori. Viteza de hidroliză a lipazei, dependentă de natura acizilor grași din compoziția lipidelor atacate, este intensă pentru acizii grași cu patru atomi de carbon și diminuată prin alungirea lanțului. Rezultă, astfel, că unii acizi grași continuă să rămână legați sub formă de mono- și digliceride sau chiar sub formă de trigliceride neatacate.

Sărurile biliare, prin acțiunea de emulsionare a grăsimilor, măresc suprafața de contact dintre substrat și enzimă, favorizând indirect activarea lipazei. Dacă lipaza pancreatică lipsește, grăsimile trec nedigerate în fecale, apărând steatoreea.

**Colesterol enteraza** (colesterolaza) acționează scindând colesterolul alimentar esterificat în colesterol liber și acid gras (în prezența sărurilor biliare), ca și asupra monogliceridelor conținute în miceli.

**Lecitinaza** descompune fosfoaminolipidele în acizi grași și glicerofosfat de colină, hidrolizată uneori, la rândul ei, printr-o fosfatază.

**Mecanismul secreției pancreatice.** Sinteza și secreția enzimelor pancreatice are loc în două etape, și anume:

a) enzimele sunt sintetizate prin incorporarea acizilor aminați în proteinele enzimatice: procesul are loc la nivelul reticulului endoplasmatic rugos din celulele acinoase, de unde sunt transportate intracelular până la aparatul Golgi, unde vor fi transformate în vacuole prin învelire cu o membrană. Vacuolele se unesc apoi prin unirea membranelor și formează granulele zimogene;

b) granulele zimogene astfel formate vor migra la polul apical al celulei, unde vor fuziona cu membrana celulară și vor fi descărcate prin exocitoză în lumenul ductelor acinare. Stimularea puternică și continuă epuizează conținutul celular de granule de zimogen și acestea se refac în cursul repausului. În același timp, când conținutul în granule al celulei este eliminat integral în timpul secreției prelungite, au loc încă o sinteză rapidă și o secreție aparent fără separarea de enzime în granule.

Când celulele pancreatice stimulate secretă enzime, viteza metabolismului fosfolipidelor este foarte crescută. Compusul activ este fosfoinozitolul, ce conține pe de o parte inozitol și acid fosforic, în raport de 1/1, și, pe de altă parte, glicerol și acizi grași, în raport de 1/2.

În prezența fosfatului radioactiv ( $\text{H}^{32}\text{PO}_4$ ), stimularea secreției produce o creștere de 10 ori a vitezei de incorporare a  $^{32}\text{P}$  în fosfatidilinozitol; în același timp, viteza de incorporare a inozitolului este crescută de cinci ori. Se pare că, dimpotrivă, creșterea derivaților metabolismului fosfatidilic — etanolamina, colina și serina — este mai puțin importantă.

Aceste fenomene sunt asociate cu secreția și nu cu sinteza, căci ele apar în timpul expulziei enzimelor și chiar în condițiile în care nu are loc o nouă sinteză, sau când pancreasul este stimulat de secretină și formează compusul apos.

Reacțiile au loc aparent în membrana reticulului endoplasmatic, care separă locul sintezei de proteine de spațiile intervacuolare, unde proteinele sunt puse în rezervă și concentrate. Aceste reacții fac probabil parte din procesele ce au loc la trecerea membranei de către proteinele ce sunt transportate plecând de la ribozomi. Ciclul metabolic al fosfolipidelor (mai ales cel al fosfoinozitolului) este foarte accelerat în pancreas și în alte țesuturi în timpul transportului particulelor ce traversează reticulul endoplasmatic. Fosfolipidele pot reprezenta, astfel, un constituent major al membranelor în care particulele sunt învelite (chilomicronii eliberați în chim sunt înveliți de un strat de fosfolipide). Chilomicronii formează o emulsie foarte stabilă, dar emulsia poate fi rapid clarificată dacă învelișul fosfolipidic este mai întâi atacat de lecitinază.

Secreția hidroelectrolitică a pancreasului este produsă de către celulele epiteliale ce mărginesc canaliculele scurte. Apa se excretă pasiv, intensitatea eliminării fiind dependentă de trecerea activă a unor ioni, astfel încât sucii primari sunt hipertoni față de plasmă, dar, pe parcurs, până la ampula Vater, devine izoton.

Există două pompe active, cea de  $\text{Na}^+$  și cea de  $\text{HCO}_3^-$ . Prima pompă menține concentrația  $\text{Na}^+$  în sucii pancreatici în jur de 150 mEq/l, chiar în condițiile unor mari variații ale cantității de suc excretat. Pompa de bicarbonat realizează transportul activ al anionului  $\text{HCO}_3^-$  în canalele de excreție ale glandei, asigurând concentrații de 3—4 ori mai mari în canaliculi decât în plasmă. Anionul  $\text{HCO}_3^-$  provine din  $\text{CO}_2$  local, ca produs final metabolic, ca și din plasmă. În prezența anhidrazei carbonice are loc hidratarea  $\text{CO}_2$ , formându-se  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , ce disociază rapid în  $\text{HCO}_3^-$  și  $\text{H}^+$ , ultimul ion fiind reabsorbit în plasmă la schimb cu ionul de  $\text{Na}^+$ , care este pompat activ în ductul pancreatic, unde va forma cu anionul  $\text{HCO}_3^-$  bicarbonatul.

### 9.2.3.2. Reglarea secreției pancreatice

Ca și sucii gastrici, secreția pancreatică este supusă controlului nervos și umoral. În cursul reglării se disting trei faze: cefalică, gastrică și intestinală.

## SECRETIA PANCREATICĂ ESTE SUB CONTROL NERVOȘ ȘI UMORAL

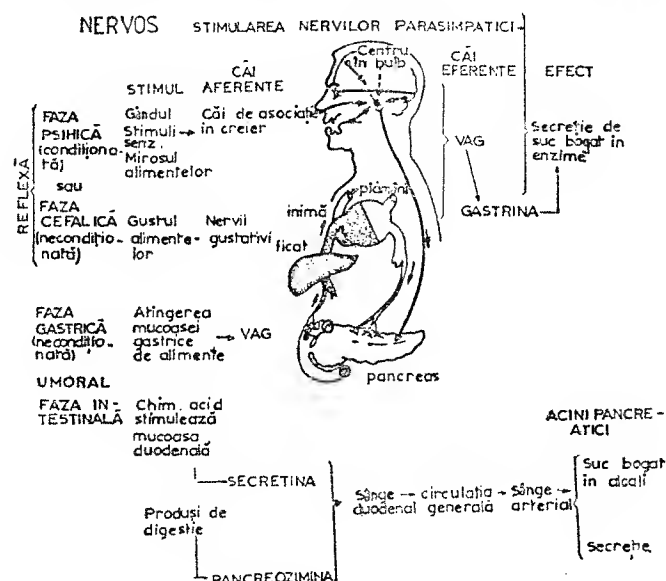


Fig. 310. Reglarea secreției pancreatice.

**Faza cefalică.** În cursul fazei cefalice, reglarea se face predominant pe cale nervoasă. În această fază, secreția este declanșată de excitanți condiționați și necondiționați, care declanșează secreția salivară și gastrică. La animalele cărora li se administrează un prânz fictiv are loc elaborarea unui suc pancreatic bogat în enzime, dar redus ca volum, secreție numită ecbolică.

Controlul nervos este realizat de către nervul vag, care conține fibre destinate pancreasului și a cărui stimulare determină o secreție foarte activă din punct de vedere diastazic. Apariția acestui suc ecbolic se produce prin mecanism colinergic, întrucât czerina (parasimpatomimetic) întărește acest efect, iar atropina (parasimpatolitic) îl suprimă. Simpatitul (nervul splanhnic) este inhibitor (fig. 310). Stimulul ce declanșează secreția este deglutiția. Vagotomia determină dispariția secreției.

Se apreciază, în ultimul timp, că reglarea nervoasă din cadrul fazei cefalice are și o componentă umorală, reprezentată de gastrina stimulată pe cale vagală. Gastrina ar stimula, la rândul ei, pancreasul exocrin, fie pe cale directă, fie prin activarea secreției acide a stomacului, care, sosită în duoden, ar intensifica secreția de bicarbonat de către celulele canaliculare.

**Faza gastrică.** Este declanșată de prezența alimentelor în stomac și este reglată nervos și umoral.

Distensia peretelui gastric declanșează prin reflex vago-vagal secreția de suc pancreatic bogat în enzime, continuată și intensificată apoi puternic de către stimularea eliberării de gastrină. Participarea gastrinei este demonstrată de către stimularea secreției pancreatice după distensia antrală în condițiile vagotomiei.

Este probabil ca un anumit rol stimulator să fie jucat și de plexurile nervoase intramurale.

**Faza intestinală.** Odată ajuns în duoden, chimul gastric acid determină prin mecanism dublu, neuro-umoral, stimularea secreției de suc pancreatic.

În această fază se realizează aproximativ 80% din răspunsul secretor pancreatic, adecvat gradului de aciditate și constituenților chimului gastric.

Rolul principal este deținut de controlul hormonal.

Acidul clorhidric conținut în chim determină eliberarea din mucoasa duodenală a unei substanțe, numită *secretină*, care, ajunsă în sânge, excită celulele glandulare pancreatice și stimulează secreția biliară și intestinală. Administrată parenteral, este distrusă de sucurile digestive.

Structura secretinei este actualmente cunoscută grație lucrărilor lui Jordes și Mutt (1963—1966), care au sintetizat-o. Secretina este un polipeptid liniar, format din 27 de aminoacizi cu următoarea secvență:

His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Asp-Ser-Ala-Arg-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Glu-Gly-Leu-Val-NH<sub>2</sub> (27).

Foarte diferită de gastrină, secretina prezintă analogie de structură cu glucagonul (14 aminoacizi identici).

Nu s-a putut localiza deocamdată o porțiune activă pe molecula de secretină, a cărei integritate este necesară activității fiziologice. Ea determină o secreție bogată în apă și săruri anorganice (bicarbonat), dar săracă în enzime (secreția hidrolitică). Mucoasa duodenală eliberează secretina atunci când pH-ul scade sub 4 și stimulează prin intermediul acesteia producția de suc pancreatic bogat în bicarbonat, care tamponează acidul clorhidric din stomac; eliberarea de secretină reprezintă astfel un mecanism de protecție a mucoasei intestinale față de acțiunea peptică a sucului gastric.

În același timp, pe cale directă, secretina ajunsă pe cale sanguină la nivelul stomacului stimulează secreția de pepsină și inhibă formarea de HCl și motilitatea gastrică.

Efectul inhibitor al secretinei asupra acidității gastrice predomină asupra celui eliberator de pepsină și este probabil că se realizează prin suprimarea secreției de gastrină.

Un al doilea hormon izolat din mucoasa duodenală, de către Harper și Raper (1943), este numit *pancreozimină*. Aceasta s-a dovedit a fi identică cu colecistokina, pusă în evidență cu mult înainte de Ivy (1928), ca factor hormonal cu punct de plecare duodenal, care controlează motricitatea și evacuarea veziculei biliare.

Pancreozimin-colecistokinina (CCK-PZ) nu este, deci, decât unul și același hormon, cu efecte principale asupra volumului secretor (secreția ecbolică).

Eliberarea de CCK-PZ este stimulată de către aminoacizi, albumoze, peptone și acizi grași, în vederea eliberării de fermenți pancreatici necesari desăvârșirii digestiei proteice intestinale.

Producerea acestui hormon este mai puțin dependentă de pH. Ambii hormoni, secretina și CCK-PZ, se potențează reciproc, favorizând în felul acesta atât secreția hidrolitică, cât și cea ecbolică.

#### 9.2.3.3. Explorarea secreției pancreatice

Explorarea secreției exocrine a pancreasului cuprinde:

a) recoltarea sucului pancreatic, măsurarea volumului și dozarea enzimelor.

Recoltarea se face cu ajutorul sondelor duble (gastrică și duodenală), prevăzute cu balonașe prin care se insuflă aer, ce împiedică scurgerea de suc gastric ori refluxul jejunal, sau prin sonde Einhorn.

Se produce evacuarea bilei coledoco-veziculare cu  $\text{SO}_4\text{Mg}$  33%, introdus prin sondă, și, după epuizarea secreției biliare, se administrează succesiv hormonii pancreozimină și secretină;

b) dozarea enzimelor pancreatice în sânge și urină (amilaza, tripsina etc.);

c) explorarea cu ajutorul substanțelor marcate radioactiv;

d) examinarea materiilor fecale (examenul microscopic și coprograma), care poate pune în evidență în cazul insuficienței pancreatice picături de grăsime, granule de amidon neatacate și fragmente de fibre musculare nedigerate.

#### 9.2.3.4. Secreția și motilitatea biliară

Secreția biliară este elaborată în celulele ficatului și vărsată în canalele biliare, de unde se drenează în duoden.

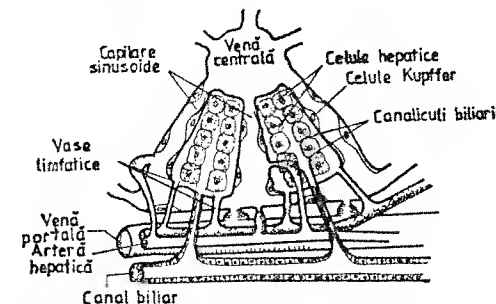
Ficatul reprezintă o importantă glandă anexă a tubului digestiv, cu structură și funcții extrem de complexe.

Unitatea structurală de bază a ficatului este lobulul hepatic. El are formă piramidală, cu lungimea de câțiva milimetri și diametrul de 0,8—2 mm. Ficatul uman conține între 50 000—100 000 de lobuli. Lobulul hepatic este constituit din celule hepatice (hepatocite), capilare și canaliculi biliari (fig. 311).

Ficatul deține importante roluri în economia generală a organismului, fiind cea mai complexă glandă din organism.

Prezentate în mod succint, funcțiile hepatice sunt următoarele: formarea bilei; depozitarea de glucide; formarea corpiilor cetonici, precum și alte funcții implicate în controlul metabolismului glucidic; reducerea și conjugarea catecolaminelor și hormonilor gonadali; sinteza de proteine; inactivarea hormonilor polipeptidici; detoxifierea organismului (toxine, substanțe medicamentoase etc.); formarea ureei; implicarea în con-

Fig. 311. Structura lobulului hepatic.



trolul metabolismului lipidelor; contribuție la depozitarea sângelui și la transferul sângelui port în marea circulație; contribuție la termoreglare; funcție hematopoietică (în perioada embrionară).

**Formarea și compoziția secreției biliare.** Bila este un produs de secreție și excreție hepatică, care se acumulează în afara perioadelor de digestie în vezicula biliară, unde se concentrează și de unde se elimină intermitent prin coledoc în a doua porțiune a duodenului. La om, bila este secretată continuu de către polul biliar al celulei hepatice.

Cantitatea de bilă secretată la om în 24 de ore este de 700—1 200 ml; influențată de natura alimentelor, ea rămâne sensibil constantă la un regim alimentar determinat.

Elaborarea bilei are loc printr-o serie de procese succesive, ce cuprind captarea sau sinteza de către hepatocit a substanțelor ce intră în compoziția bilei, transportul prin celula hepatică al acestor substanțe și excreția lor prin polul biliar al hepatocitului în canaliculii biliari.

Mecanismele de secreție a bilei (colereza) sunt complexe și încă insuficient clarificate. Ele par să se realizeze inițial prin filtrare, proporțională cu debitul sanguin hepatic (glucoză, apă, săruri,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ), urmată de secreție activă cu consum de energie și sediu predominant hepatocitar (acizi biliari, săruri biliare) și secreție-reabsorbție (apă,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) în ductele și canalele interlobulare.

Bila este un lichid a cărui culoare și a cărui compoziție apar diferite în cazul bilei hepatice și al celei veziculare. Astfel, bila hepatică este galben-aurie, clară, aproape izotonică, cu un pH de 8—8,6. Bila veziculară este verde-brună, tulbure din cauza resturilor epiteliale și a sărurilor de calciu și filantă din cauza mucinei; pH-ul ei este cuprins între 7 și 7,6. În vezicula biliară are loc o puternică resorbție a apei, astfel că bila hepatică se concentrează de 8—10 ori. Constituenții principali ai bilei sunt săruri biliare, pigmenți biliari, colesterol, lecitină, acizi grași, mucină și substanțe anorganice: cloruri de Na, K, Ca, bicarbonați și fosfați. Bila nu este un suc digestiv propriu-zis și nu conține enzime, cu excepția fosfatazei alcaline, ce se excretă prin bilă.

**Sărurile biliare** sunt glicocolatul și taurocolatul de Na și K. Sinteza lor se efectuează în ficat, plecând de la acizii: colic, dezoxicolic,



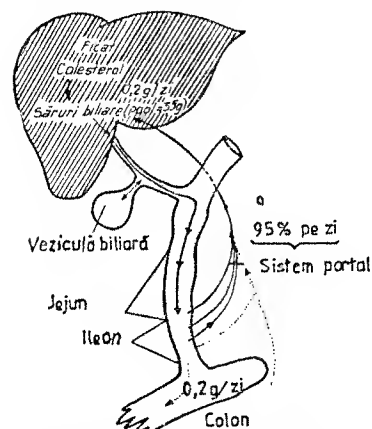


Fig. 312. Circuitul hepato-entero-hepatic al sărurilor biliare.

miceliilor (adevărate „platforme” de transport), precum și în absorbția acizilor grași și monogliceridelor din tractul intestinal, favorizând-o prin schimbarea sarcinii electrice a acestora.

Cea mai mare parte (9/10) din sărurile biliare sunt resorbite prin mucoasa intestinală împreună cu grăsimile, însă după trecerea prin mucoasă se separă de grăsimi și ajung în sânge. Ajunse în ficat pe cale sanguină, sunt reabsorbite de polul sanguin al celulei hepatice și secrete la polul biliar, realizând circuitul hepato-entero-hepatic al sărurilor biliare (fig. 312).

**Pigmenții biliari** sunt reprezentați de bilirubină și biliverdină. Bilirubina provine din distrugerea globulelor roșii prin procesul de hemoliză, care are loc în țesutul reticulo-endotelial. Ficatul nu este singurul țesut unde se petrece această transformare, concepția biligeniei exclusiv hepatice fiind abandonată. Excreția se face însă numai de către celula hepatică. Conversia hemoglobinei în bilirubină are loc în trei etape:

- desfacerea inelului tetrapirolic al hemoglobinei, cu formare de coleglobină de culoare verde la nivelul sistemului reticulo-endotelial (SRE);
- pierderea fierului de către coleglobină, cu formarea biliverdin-globinei;
- prin detașarea globinei din complexul biliverdin-globină se pune în libertate biliverdina, albastră-verzuie, care este redusă în bilirubină de culoare galben-roșie.

Bilirubina astfel formată este transportată de sânge spre ficat sub formă legată de albumine (fig. 313). Celula hepatică o detașează de pro-

litocolic și chenodezoxicolic, proveniți atât din colesterolul exogen (alimentar), cât și din cel endogen (rezultat din celulele hepatice). Acizii amintiți, îndeosebi acidul colic, se combină cu doi acizi aminați, glicocolul sau taurina, formându-se acizii glicocolic sau taurocolic.

Sărurile biliare rezultă din combinarea acizilor biliari cu  $\text{Na}^+$  sau  $\text{K}^+$ .

Sărurile biliare au o acțiune de tip detergent, scăzând tensiunea superficială a particulelor mari de grăsime și favorizând fracționarea în particule fine, în vederea emulsionării lor. Sărurile biliare intervin, de asemenea, în activarea lipazelor, în transportul acizilor grași (rezultați prin lipoliză) din lumenul intestinal până în imediata apropiere a peretelui intestinal, cu ajutorul

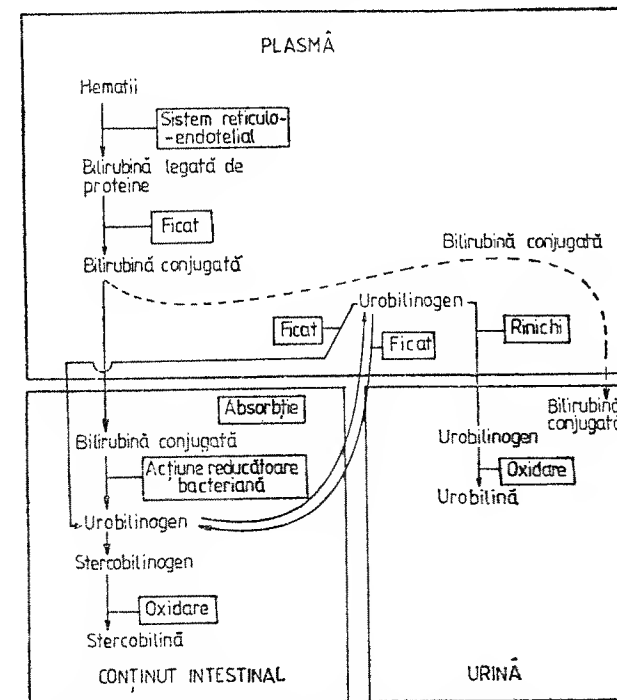


Fig. 313. Formarea și eliminarea pigmentilor biliari.

teine și o conjugă cu acidul glucuronic, dând naștere la bilirubina hepatică. Procesul are loc în prezența glucuronil transferazei.

Bilirubina eliminată în căile biliare se află în proporție de 76—80% sub formă glucuronoconjugată. Vărsată în intestin, bilirubina este supusă acțiunii enzimelor reductoare bacteriene. Ea este astfel hidrogenată în etape succesive și dă naștere mezobilirubinei (bilirubină + 4 H) și apoi urobilinogenului (mezobilirubină + 4 H), care poate trece în stercobilinogen (urobilinogen + 4 H). Acesta, la rândul lui oxidat, se transformă în stercobilină, ce se elimină prin materiile fecale dând în parte colorația acestora.

Urobilinogenul format în intestin se resoarbe parțial prin mucoasa intestinală și, ajuns la ficat, participă la formarea bilirubinei. O altă parte de urobilinogen este distrusă la nivelul ficatului.

O mică cantitate din derivații de reducere ai bilirubinei resorbiți în sânge prin peretele intestinal scapă ciclului entero-hepatic și sunt excretați de rinichi (de exemplu, urobilinogenul) în proporție de

0,6 mg/24 de ore, sub formă de urobilină (urobilinogen oxidat). Această cantitate crește atunci când scade capacitatea ficatului de a distruge urobilinogenul, de aceea exagerarea urobilinuriei este semn de insuficiență hepatică.

Dacă scurgerea bilei în intestin este împiedicată datorită unui obstacol (cel mai adesea, prezența de calculi în căile biliare sau compresioni tumorale de vecinătate), bila secretată este redirecționată spre polul sanguin al hepatocitului în circulația sistemică și apare icterul (colorația galbenă a pielii și mucoaselor datorită pigmentilor biliari), însoțit de decolorarea materiilor fecale.

Atunci când are loc o distrugere masivă a hematiilor, ficatul nu va putea excreta întreaga cantitate de bilirubină, ceea ce va duce, de asemenea, la creșterea concentrației ei în sânge. Din cantitatea mare de bilirubină excretată de ficat prin căile biliare, se formează cantități excesive de stercobilinogen, ducând la hiperpigmentarea materiilor fecale.

Este de reținut că pigmentii biliari sunt fără acțiune fiziologică. Organismul se debarasează de aceștia, ca de orice produs de deșeu, excepție făcând doar fierul, care este recuperat de organism pentru a fi utilizat la sinteza hemoglobinei, proces ce se desfășoară continuu de la naștere și până la moarte.

Bilirubinemia fiziologică este în jur de 5 mg la litru de plasmă.

Cholesterolul din bilă se află în cea mai mare parte sub formă liberă, neesterificată. El provine atât din colesterolul alimentar (exogen), cât și prin sinteza hepatică (endogen).

Din cantitatea totală de colesterol eliminată prin secreția biliară, aproximativ 60% reprezintă colesterol ca atare, restul de 40% aflându-se în compoziția sărurilor biliare.

Odată ajuns în intestin, colesterolul este parțial recuperat în cadrul unui circuit entero-hepatic, în timp ce altă cantitate se elimină prin materiile fecale metabolizate în coprostanol.

Dacă raportul dintre colesterol și sărurile biliare crește față de valorile normale,  $\left(\frac{\text{colesterol}}{\text{săruri biliare}} = 0,03-0,05\right)$ , atunci colesterolul poate precipita și favoriza formarea calculilor biliari.

În bilă se mai găsesc fosfolipide (în special lecitină), acizi grași, mucină, substanțe minerale.

Bila se secretă continuu la om, deversarea în duoden făcându-se intermitent.

Excitarea capetelor periferic și central ale vagului, substanțele parasimpatomimetice (exemplu, pilocarpina, prostigmina) măresc secreția biliară. Dintre alimente, carnea și grăsimile au, de asemenea, o acțiune de mărire a secreției biliare (acțiune coleretică). Însăși sărurile biliare pot stimula puternic creșterea secreției de bilă (cu 300%).

Secreția biliară este astfel autointreținută de sărurile biliare, ceea ce explică continuitatea și oscilațiile spontane legate mai mult sau mai

puțin de acizii biliari resorbiți din intestin. Stimularea simpaticului produce, din contră, inhibarea secreției de bilă.

**Evacuarea bilei.** Așa după cum s-a menționat anterior, secreția bilei are loc în mod permanent, iar evacuarea ei în intestin se face numai în fazele de digestie. În perioadele de repaus digestiv, când presiunea în canalele extrahepatice ajunge la 50—70 mmH<sub>2</sub>O, bila trece prin canalul cistic în vezicula biliară, astfel că transportul bilei de la ficat în colecist se face pe bază exclusiv de forțe fizice presionale. Având în vedere că în repaus digestiv sfincterul Oddi este închis, bila nu poate ajunge în această perioadă în duoden. Pe de altă parte, volumul veziculei biliare fiind limitat la aproximativ 50 ml, iar secreția biliară având o rată de eliminare hepatică de 0,5 ml/min, bila este intens concentrată prin absorbția apei din acest rezervor, de 12—18 ori. Acumularea este posibilă și datorită proprietății de plasticitate a mușchiului neted al veziculei biliare, prin care viscerele cavitare își pot modifica volumul prin relaxarea între anumite limite, fără modificări semnificative ale presiunii intracavitare.

În perioadele digestive, contractia veziculei biliare creează în veziculă o presiune de 250—300 mmH<sub>2</sub>O, sfincterul Oddi putând rezista până la o presiune de 300 mmH<sub>2</sub>O. Contractia veziculei se însoțește de relaxarea acestui sfincter, procesul fiind sincronizat printr-un mecanism neurogen (plexurile intrinseci și inervația extrinsecă) sau miogen, colecistul și sfincterul Oddi reprezentând o unitate funcțională.

Eliminarea bilei în intestin este influențată și de contractia pereților duodenali.

Alimentele care stimulează puternic golirea veziculei biliare sunt gălbenușul de ou, smântâna, untdelemnul; substanțele care determină evacuarea veziculei biliare prin contractia colecistului și relaxarea sfincterului Oddi se numesc colagoge.

**Rolurile bilei.** Bila îndeplinește următoarele roluri: intervine indirect în digestia și absorbția grăsimilor prin emulsionarea lor, activarea lipazelor pancreatice, mărindu-le de 3—4 ori puterea lipolitică, și favorizarea absorbției acizilor grași și a monogliceridelor solubilizate. Favorizând absorbția grăsimilor, bila asigură și absorbția vitaminelor liposolubile (A, D, E, K), a colesterolului și a unor metale ca fierul. Bila are și o acțiune antiputridă asupra florei și putrefacției din colon. De asemenea, ea împiedică coagularea mucusului intestinal, inhibând o mucinază și favorizând peristaltismul. Prezintă un rol și în neutralizarea în intestin a sucului gastric acid.

### 9.2.3.5. Reglarea secreției și motilității biliare

**Reglarea secreției biliare.** Reglarea nervoasă. În cazul secreției biliare, rolul sistemului nervos vegetativ este redus. Nu există dovezi ale existenței unor nervi secretori de bilă. Dacă inervația aferentă a ficatului crește ușor fluxul biliar și dacă excitarea pneumogastricului amplifică puțin secreția, iar excitarea splanhnicului o inhibă, acestea au loc ca o consecință a modificărilor de debit sanguin în organ. Există

însă și opinia potrivit căreia bila este secretată în mod continuu sub influența stimulilor vagali, fie direct prin influența asupra celulei hepatice, fie prin intermediul gastrinei cu efecte stimulatorie asupra secreției biliare, ceea ce ar atesta un mecanism central vago-vagal de reglare. În același timp, stimularea simpaticului și adrenalina ar reduce producția biliară, o acțiune inhibitoare exercitând și distensia colonului.

**Reglarea umorală.** Dacă în timpul repausului digestiv volumul secreției biliare variază între 5—10 ml/kg corp/24 de ore, în cursul digestiei el atinge 20—27 ml/kg corp/24 de ore. Un rol însemnat excitosecretor îl are însăși bila, prin sărurile biliare reabsorbite din intestin și care acționează printr-un mecanism de feed-back pozitiv.

Probabil, o parte importantă a intensificării postprandiale a secreției biliare se datorează creșterii absorbției acestor constituenți biliari.

În timpul digestiei, secreția biliară poate crește și prin mecanisme endocrine. Astfel, secretina, stimulată de prezența chimului acid în duoden, crește fluxul biliar (efect coleretic), în special în ceea ce privește conținutul de bicarbonat, clorură de Na și K. Gastrina, colecistokinina, glucagonul și histamina exercită efecte coleretice, dar într-un grad mai redus decât secretina (fig. 314).

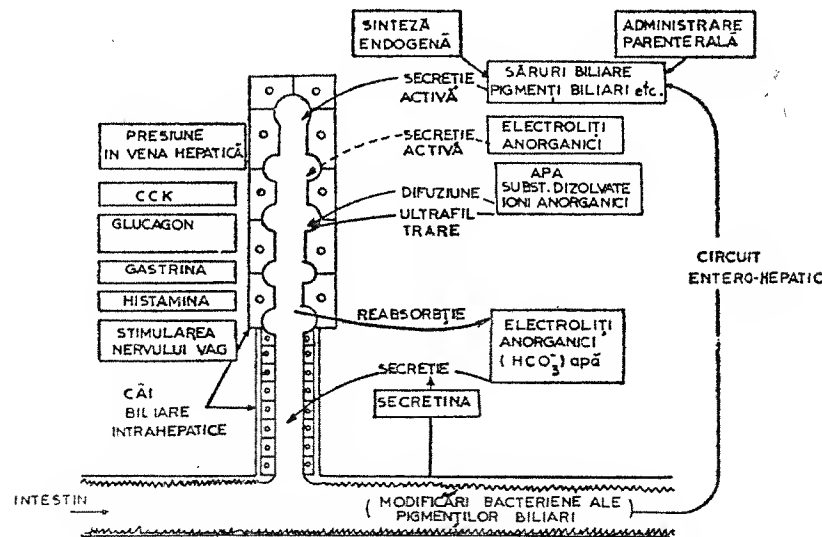


Fig. 314. Factorii care influențează fluxul biliar și compoziția bilei. Factorii din partea dreaptă a schemei acționează la nivelul canalelor și ductelor biliare, printre acestea sărurile biliare având un puternic efect coleretic; dintre factorii din stânga, glucagonul, CCK și gastrina posedă, de asemenea, efecte coleretice, în timp ce influențele nervoase vagale nu sunt încă suficient de precizate.

BILA secretată continuu de ficat este DEPOZITATĂ și CONCENTRATĂ în vezicula biliară. Periodic este REVARSATĂ în DUODEN. FACTORI nervoși și umorali influențează expulzia ei.

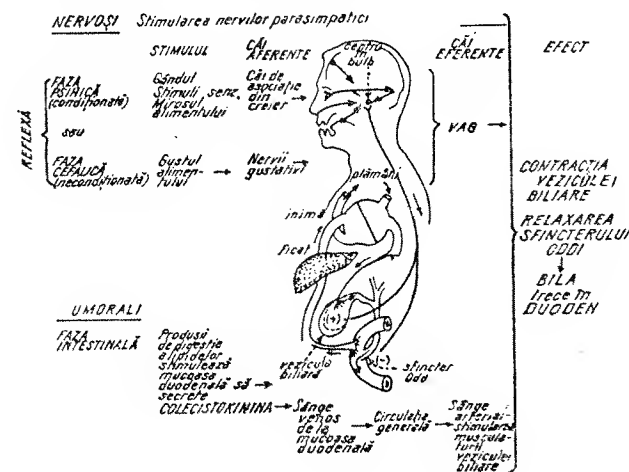


Fig. 315. Reglarea evacuării veziculei biliare.

Reglarea evacuării bilei. Este efectuată pe cale nervoasă și umorală.

Controlul nervos, vago-simpatic, este de importanță secundară. Datele clasice admit că vagul are efecte stimulatorie asupra contracției veziculei biliare, relaxând în același timp sfincterul Oddi, în schimb, simpaticul are acțiuni inverse (fig. 315).

Obținerea însă de efecte inconstante și variabile la stimularea vagului, ca și faptul că spasmul sfincterului Oddi este suprimat de atropină și vagotomie sugerează că, în realitate, vagul și simpaticul conțin atât fibre motorii, cât și fibre inhibitoare, cu receptori diferiți. Răspunsul vezicular de un tip sau altul depinde de preponderența fibrelor excitatoare sau inhibitoare stimulate. La închiderea și deschiderea sfincterului Oddi participă și un mecanism de origine miogenă, determinat de contracția pereților duodenali. Astfel, prezența alimentelor în duoden stimulează creșterea peristaltismului acestuia, unda peristaltică în deplasare atingând și sfincterul Oddi; oricum, unda de contracție este precedată de relaxare subiacentă și determină implicit în drumul ei relaxarea momentană a acestui sfincter, încât, dacă există o presiune suficientă a bilei în coledoc, o cantitate mică poate pătrunde în acest mod în duoden. La coordonarea nervoasă a evacuării se mai adaugă și participarea importantă a plexurilor nervoase intrinseci din peretele colecistului, ca și reglarea de natură endocrină. Cu toate că există încă lacune importante în ceea ce privește mecanismele exacte ale reglării motricității căilor biliare, ceea ce se detașează cu siguranță este acțiunea

lor coordonată. De importanță deosebită în controlul evacuării bilei este reglarea endocrină, dovadă fiind faptul că denervarea colecistului nu împiedică deversarea bilei în duoden.

Hormonul cu acțiune electivă este colecistokinina, eliberat de mucoasa duodenală. Acest hormon, identic de altfel cu pancreozimina (CCK-PZ), are și acțiune stimulatorie asupra secreției pancreatice, dar doza de CCK necesară pentru a produce contracția veziculei biliare este de 7—8 ori mai mare decât cea necesară excitării secreției pancreatice (tabelul XXVIII). Se admite, de asemenea, posibilitatea ca CCK să determine, sincron cu contracția veziculei biliare, relaxarea sfincterului Oddi.

TABELUL XXVIII  
Principali factori ai sintezei și evacuării bilei

Faza de digestie	Stimuli	Factori intermediari	Răspuns
Cefalică	Gustul și mirosul alimentelor; prezența alimentelor în cavitatea bucală și faringe	Impulsuri vagale	Creșterea evacuării bilei
Gastrică	Distensia gastrică	Impulsuri vagale Gastrina	Creșterea evacuării bilei
Intestinală	Prođuși de digestie a lipidelor în duoden Scăderea pH în duoden Absorbția acizilor biliari în ileonul distal	Colecistokinina Secretina Concentrația crescută a acizilor biliari în sângele portal	Creșterea evacuării bilei; creșterea secreției acizilor biliari Creșterea secreției electroliților și apei Stimularea secreției acizilor biliari; inhibarea sintezei hepatocitare de acizi biliari
Interdigestiv	Eliberarea scăzută a bilei în duoden	Concentrația scăzută a acizilor biliari în sângele portal	Stimularea sintezei de acizi biliari; inhibarea secreției de acizi biliari

Colecistokinina, stimulată la rândul ei de produșii de digestie lipidică din duoden, acționează direct asupra receptorilor specifici ai fibrelor musculare netede ale veziculei biliare. Acțiuni contractile mai prezintă gastrina și secretina, ultima potențând acțiunile CCK și crescând nu numai volumul de bilă secretată, ci și concentrația de pigmenți și săruri ale acestora (așa-numită bilă apoasă sau de secretină).

### 9.2.3.6. Explorarea secreției și motilității biliare

Secreția biliară se recoltează prin tubaj duodenal cu ajutorul sondei Einhorn ce se introduce până la aproximativ 65—70 cm. Stimularea mecanică a duodenului declanșează deschiderea sfincterului Oddi și scurgerea bilei. Tubajul duodenal oferă indicații privind permeabilitatea căilor biliare. Se poate utiliza tubajul simplu sau minutat. Ultimul dă indicații mai exacte privind urmărirea timpului de scurgere a bilei și a modificărilor ce intervin în scurgera ei de la introducerea sondei în duoden și până la scoaterea ei (timpul coledocien, timpul Oddi închis, timpul de scurgere a bilei A hepato-coledociene; timpul vezicular — al bilei B veziculare, timpul hepatic — al bilei C hepatice). Se măsoară volumele fracționate de bilă și se face examenul macroscopic, microscopic și chimic al bilei.

Motricitatea veziculei biliare se poate inspecta radiologic după administrarea unei substanțe de contrast. Aceasta, eliminată prin bilă în vezicula biliară, suferă același proces de concentrare ca și ceilalți constituenți ai bilei și colecistul devine opac la razele X, ceea ce oferă date privind mărimea, forma și poziția acesteia.

În continuare, stimularea motilității se poate face prin ingerarea de gălbenuș de ou. Aprecierea comparativă a dimensiunii veziculei de repaus și contractate se face pe filme radiologice seriate, în cadrul metodei ce poartă în ansamblu numele de colecistografie. Metoda radio-manometrică este o metodă sângerândă, în care, cu ajutorul unui manometru, se măsoară rezistența opusă de sfincterul Oddi la evacuarea substanței de contrast, introdusă în prealabil. Metoda dă indicații privind permeabilitatea căilor biliare extrahepatice, starea de tonus al sfincterelor și capacitatea de contracție a veziculei biliare.

Echotomografia veziculei și căilor biliare poate evidenția vezicule cu calculi ce produc ecouri dense.

### 9.2.3.7. Secreția intestinului subțire

Din punctul de vedere anatomic și funcțional, intestinul prezintă două segmente, intestinul subțire și intestinul gros.

Secrețiile, motilitatea, fenomenele de digestie și absorbție care au loc în aceste arii se particularizează pentru fiecare din segmentele amintite.

Intestinul subțire se întinde de la sfincterul piloric până la valva ileo-cecală și cuprinde duodenul, jejunul și ileonul. Lungimea intestinului subțire este de aproximativ 6—8 m în condiții de relaxare, cu un diametru ce variază descrescător în ordinea segmentelor amintite, de la 4 cm la 1,5 cm.

Din punct de vedere al structurii, intestinul subțire prezintă o serie de diferențieri anatomo-funcționale proprii în cadrul anatomiei funcționale a tubului digestiv. Astfel, între stratul muscular intern circular și cel extern longitudinal, există punți musculare ce realizează adevărate legături funcționale, asociate în același timp cu prezența unor puncte

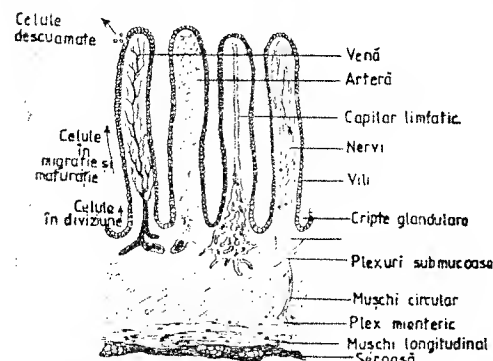


Fig. 316. Reprezentarea schematică a structurii peretelui intestinal.

de fuziune membranară intercelulară, ceea ce conferă straturilor musculare caracter de sincitii.

Mucoasa intestinului subțire are o suprafață activă importantă, aproximativ 250—300 m<sup>2</sup>, asigurată îndeosebi de valvele conivente. Acestea sunt reprezentate de pliuri mucoase semicirculare, cu o densitate crescută în duodenul terminal și porțiunea incipientă a jejunu-ileonului.

Pe suprafața valvulelor conivente și între ele, se găsesc vilozitățile intestinale, prelungiri digitiforme ale mucoasei cu lungimea de 0,5—1 mm (fig. 316).

Prezența vilozităților crește de 25—30 de ori suprafața intestinală (până la 20 000 m<sup>2</sup>), fapt deosebit de important în asigurarea proceselor de digestie și absorbție intestinală. În axul central al vilozității se află rețelele: arterială, venoasă, limfatică și nervoasă.

Celulele epiteliului intestinal sunt reprezentate de enterocite, celule caliciforme, celule Paneth și celule endocrine.

Enterocitele sunt celule cilindrice care prezintă în zona apicală o margine „în perie” prevăzută cu microvili (fig. 317).

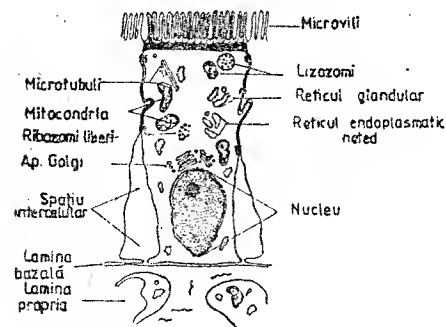


Fig. 317. Celula mucoasă a intestinului subțire.

Fiecare microvil conține o mare cantitate de enzime care, pe de o parte, continuă fenomenele de digestie începute de secrețiile: salivară, gastrică și pancreatică, iar, pe de altă parte, formează complexe funcționale cu transportorii membranei intestinale implicați în funcția de absorbție. Se remarcă, totodată, în enterocit bogăția de mitocondrii și lizozomi, organite cu rol, de asemenea, esențial în degradarea oxidativă a principiilor alimentare și metabolism.

Între microvilozități se găsesc filamente lungi glicoproteice (glicocalix), cu funcții în digestie și în protecția mucoasei.

Celulele caliciforme secretă mucusul intestinal.

Celulele Paneth constituie zonele de regenerare a epiteliului intestinal (durata de viață a celulelor mucoasei este de 2—5 zile), având și rol secretor (lizozim).

Celulele endocrine intestinale fac parte din sistemul paracrin (APUD), a cărui existență a fost demonstrată în 1963 de Pearse. Aceste celule sunt structurate specific în mai multe tipuri celulare, care secretă diferențiat serotonină (celule enterocromafine), gastrină (celule „G”), secretină (celule „S”), enteroglucagon (celule „EG”) etc.

Intestinul subțire conține două tipuri de glande: glandele Lieberkühn și glandele Brünner.

Glandele Lieberkühn se găsesc între vilozități și sunt dispuse pe toată lungimea intestinului subțire și gros. Glandele conțin toate tipurile de celule epiteliale intestinale descrise anterior, au formă tubulară și ajung până în corionul mucoasei. Glandele Brünner se găsesc numai la nivelul pilorului și duodenului, până la ampula Vater. Sunt glande de tip tubulo-acinos, foarte ramificate, cu canale excretoare lungi.

**Secreția sucului intestinal propriu-zis sau enteric:** sucul intestinal se secretă în cantitate de 2—3 litri în 24 de ore și este fluid, incolor. În ultima porțiune a intestinului, datorită prezenței leucocitelor, celulelor descuamate și bacteriilor, acesta este tulbure; pH-ul său variază de la 7 la 8,3, fiind mai acid la nivelul primei porțiuni a intestinului.

Sucul intestinal conține substanțe anorganice și organice.

Substanțele anorganice sunt reprezentate de concentrații crescute de clorură de sodiu și bicarbonați, ce-i conferă sucului intestinal puterea sa alcalină.

Dintre substanțele organice, cele mai importante sunt enzimele. Principala enzimă a intestinului subțire, *erepsina*, a fost extrasă din mucoasa intestinală (Cohnheim, 1901). Aceasta este o enzimă proteolitică ce acționează asupra polipeptidelor, dedublându-se în aminoacizi. Nu are efect asupra protidelor cu moleculă mai complexă. Erepsina este formată dintr-un grup de enzime endocelulare, denumite peptidaze, cu acțiune diferită asupra polipeptidelor, tripeptidelor și dipeptidelor. Astfel, carboxipeptidaza separă din polipeptide aminoacizii purtători ai grupării carboxil libere, iar aminopeptidaza dislocă aminoacizii prevăzuți cu grupări aminice. La rândul lor, tri- și dipeptidazele hidrolizează ultimele legături peptidice până la stadiul de aminoacizi liberi. O altă enzimă proteolitică este *enterokinaza*, care activează tripsinogenul, acționând în același timp și asupra polipeptidelor.

**Nucleazele intestinale** acționează asupra acizilor nucleici izolați de pe nucleoproteine de către tripsină, transformându-i în nucleotide. Nucleotidazele degradează nucleotidul în nucleozid și acid fosforic, iar nucleotidazele desfac nucleozidul în pentoză și baze purinice sau pirimidinice.

Mucoasa intestinală conține și *diastaze*, care hidrolizează diholozidele, transformându-le în hexoze. Astfel, invertaza transformă zaharoza în glucoză și fructoză, lactaza scindează lactoza în glucoză și galactoză, iar maltaza dedublează maltoza în două molecule de glucoză.

*Lipaza intestinală* acționează asupra grăsimilor neutre, fracțiunea pe care o dedublează reprezentând numai 2-5% din totalul grăsimilor digerate.

Sucul recoltat din fistula intestinală are o activitate enzimatică redusă. În schimb, extractele de mucoasă intestinală și suc intestinal obținut în timpul digestiei sunt bogate în enzime, ceea ce denotă că enzimele ajung în tubul digestiv odată cu celulele epiteliale descumate.

De fapt, ciclul vital, de reînnoire a unei celule epiteliale, este, așa cum s-a arătat anterior, destul de rapid (aproximativ 4-5 zile), astfel încât într-o lună întreaga mucoasă a intestinului subțire poate fi reînnoită.

**Digestia intestinală**, proces complex, realizat prin acțiunea succesivă și combinată a secrețiilor pancreatice și enterocitare, are loc în trei etape: luminală, membranară și intracelulară.

*Etapa luminală* se desfășoară în lumenul intestinal sub acțiunea enzimelor enterocitare puse în libertate odată cu distrugerea celulelor intestinale descumate. Acest tip de digestie este de mică importanță din punct de vedere al participării sucului intestinal propriu-zis, acțiunea majoră de digestie intraluminală fiind asigurată de secrețiile bilio-pancreatice.

Substanțele alimentare, digerate parțial în lumen sub acțiunea enzimelor pancreatice, vor fi hidrolizate în continuare până la stadiul de monomeri, prin digestia membranară la nivelul marginii „în perie” a enterocitelor, de către enzimele de la suprafața membranei apicale a acestora.

*Digestia de membrană* (digestia de contact), apărând pe fața externă a membranei celulare, se aseamănă și cu digestia intracelulară. La nivelul epiteliului intestinal are loc scindarea oligozaharidelor datorită enzimelor hidrolitice sintetizate în ribozomi (scindează zaharoza, sucroza și maltoza). Există și fenomene de degradare peptică, deoarece pe suprafața liberă a mucoasei se găsesc cantități mari de aminopeptidază. Trigliceridele pot fi scindate în di- și monogliceride, deoarece mari cantități de esterază și lipază se află, de asemenea, în partea liberă a mucoasei intestinale.

Hidroliza unor esteri ai acidului fosforic (ATP, hexozofosfați, glicerofosfați, fosfonucleotide) este posibilă datorită marilor cantități de fosfataze alcaline prezente aici.

Ultima etapă, *etapa intracelulară*, acționează asupra unor oligomeri absorbiți ca atare și are loc în enterocit sub influența enzimelor citoplasmice și lizozomale.

În realitate, aceste ultime două etape, membranară și intracelulară, sunt strâns cuplate cu funcția de absorbție intestinală. Analiza separată

a celor două fenomene este mai mult de importanță teoretică, procesele fiind intens corelate și având loc practic aproape simultan.

Enzimele marginii „în perie” și cele localizate la nivelul filamentelor glicocalixului sunt distruse și resintetizate de câteva ori de către enterocit, în decursul duratei sale de viață.

Pe de altă parte, glandele intestinale generează continuu celule care le înlocuiesc pe cele din extremitatea liberă a vilozităților ce se desprind și ead în lumen.

Glandele Lieberkühn secretă un lichid cu pH cuprins între 6-7, cu rol neprecizat, fiind probabil solvent pentru produșii de digestie și facilitând în acest mod absorbția.

Se pare, totuși, că celulele criptelor Lieberkühn secretă și direct în lumenul intestinal o enzimă, anume enterokinază, ce activează, așa după cum s-a arătat anterior, transformarea tripsinogenului în tripsină.

Glandele Brünner elaborează o secreție mucoasă, cu un conținut ridicat de bicarbonat cu rol de protecție a mucoasei intestinale față de acțiunea peptică a sucului gastric.

#### 9.2.3.8. Reglarea secreției intestinului subțire

Reglarea nervoasă a secreției intestinale se realizează prin intervenția în primul rând a reflexelor mienterice locale, declanșate îndeosebi de distensia pereților intestinului, dar și prin excitarea tactilă sau iritarea mucoasei intestinale. Răspunsul secretor intestinal este, astfel, direct proporțional cu cantitatea chimului intestinal.

Controlul vegetativ extrinsec este asigurat de vag și simpatic. Secționarea nervilor extrinseci ai intestinului nu reduce secreția produsă prin excitarea mecanică, aceasta continuând sub formă de secreție abundentă paralică. În cursul digestiei, secreția intestinală crește atât după stimularea vagului, cât și după extirparea simpaticului, fapt ce dovedește influența excito-secretoare a parasimpaticului și inhibitoare a simpaticului. Creșterea secreției intestinale după extirparea simpaticului poate fi explicată și prin aceea că secționarea acestuia duce la pierderea tonusului vasomotor, la vasodilatație și permeabilitate crescută capilară în zona denervată. Faptul că în intestinul subțire, cât și în cel gros pilocarpina și ezerina intensifică secreția, iar atropina o deprimă, vine în favoarea inervației secretoare colinergice. În fazele interdigestive, puterea inhibitoare a splanhnicilor domină pe aceea excitatoare a pncumogastricilor (fig. 318).

Secreția intestinală este stimulată și pe cale umorală. Astfel, la animalele la care s-a realizat denervarea completă a unui segment jejunal în condițiile transplantării în altă regiune a corpului, se constată o secreție însemnată a mucoasei fragmentului respectiv în timpul digestiei. Aceasta dovedește existența unei reglări umorale a digestiei care, de altfel, s-a demonstrat ulterior a fi asigurată de o serie de hormoni. Astfel, Nasset a izolat din mucoasa duodenală un hormon numit enterocrină, ce se eliberează în cursul digestiei și eare, pe cale circulatorie generală, ajunge la enterocite și glandele intestinale, stimulân-



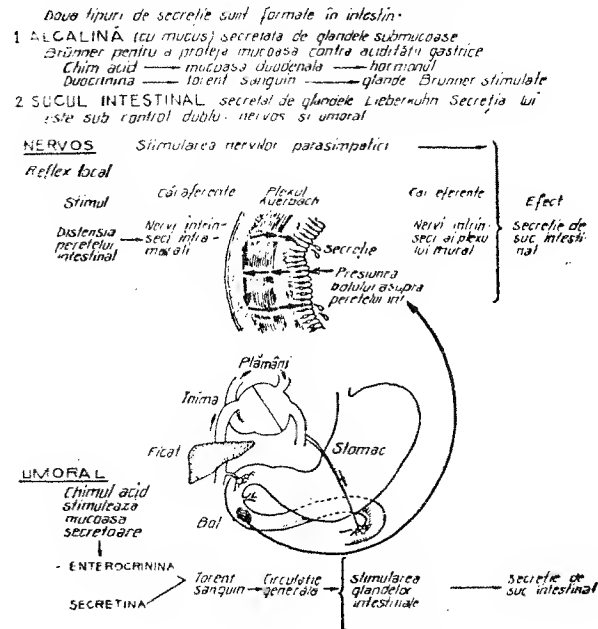


Fig. 318. Reglarea secreției intestinale.

du-le secreția. Creșterea sucului intestinal privește atât volumul, cât și titrul său enzimatic.

S-a emis, de asemenea, ipoteza existenței unui hormon capabil să excite secreția glandelor Brünner, numit duocrinina, la care se mai adaugă, cu același sens de acțiune, gastrina, CCK-PZ și secretina.

Secretina acționează în sens excitator asupra secreției intestinale și inhibitor asupra absorbției de apă și sodiu.

Un alt hormon cu acțiune stimulatorie asupra secreției intestinale este VIP (polipeptidul vasoactiv intestinal).

#### 9.2.3.9. Motilitatea intestinului subțire

Pilorul se constituie ca un veritabil sfincter anatomic și fiziologic, ce separă antrul gastric de prima porțiune a duodenului (bulbul duodenal).

Musculatura pilorului este deosebit de groasă față de regiunile laterale învecinate. Această zonă joacă un rol deosebit de însemnat în evacuarea gastrică (pompa antro-pilorică) și umplerea duodenală, în funcție de capacitatea de prelucrare a chimului de către duoden, ca și în protecția față de refluxul duodeno-gastric (îndeosebi cel biliar).

În acest fel, evacuarea gastrică depinde de activitatea perfect coordonată și sincronizată a complexului antro-piloro-duodenal.

**Mișcările intestinale.** La 8—9 ore de la ingerare, toate resturile alimentare ajung în cec, mișcările intestinului asigurând contactul intim al alimentelor cu sucurile intestinale și progresiunea lor de-a lungul tractului digestiv. Ele cuprind patru tipuri de mișcări, și anume: de amestecare sau segmentare, pendulare, tonice și peristaltice.

Mișcările segmentare sau de amestecare (fig. 319) rezultă din contracția izolată a fibrelor circulare atunci când acestea sunt solícitate prin destindere. Când mișcările segmentare sunt ritmice, ele realizează o frecvență de 8—9 contracții pe minut. Ele fragmentează chimul și îl amestecă, favorizând absorbția.

Mișcările tonice sunt mișcări prin care mușchiul își modifică lungimea fără a-și modifica tensiunea. Aceste modificări sunt prezente în tot lungul tubului digestiv, indiferent de conținutul chimului sau volumul său.

Mișcările pendulare sunt considerate ca fiind efectul contracțiilor izolate ale fibrelor longitudinale și asigură alunecarea anselelor una peste alta, intervenind și în amestecarea conținutului. Mișcările pendulare durează 3—7 secunde și creează în intestin o presiune de 5—15 cmH<sub>2</sub>O; viteza de propagare a acestora este de 5—10 cm/s.

Mișcările peristaltice sunt mișcări complexe. Analiza graficului motricității arată coincidența dintre contracțiile fibrelor longitudinale cu relaxarea fibrelor circulare și invers.

Undele peristaltice se transmit unidirecțional, fapt demonstrat prin secționarea unei anse intestinale și suturarea ei în poziție inversă în lungul intestinului. Unda peristaltică a ansei întoarse se transmite în sens ascendent, determinând aglomerarea conținutului intestinal deasupra suturii intestinului.

Bayliss și Starling au formulat legea motilității intestinale, după care, dacă se aplică un excitant într-un punct al intestinului subțire, se produce o contracție a fibrelor circulante din segmentul supraiacent pe o distanță de 2—3 cm și o relaxare distală pe un teritoriu ceva mai mare al aceleiași anse. Cu alte cuvinte, contracția peristaltică este formată dintr-o undă de contracție, precedată de o undă de relaxare.

O altă teorie, care încearcă să explice mișcările de propulsare a conținutului intestinal, este cea a gradientului. Ea se bazează pe faptul că segmentele superioare ale tractului gastro-intestinal prezintă o frecvență a contracțiilor mai mare decât segmentele inferioare (ritmul de bază al contracțiilor duodenale este de 11 contracții/min, în timp ce al ileonului este de 6—7 contracții/min). De asemenea, cantitatea de secreție, generatoare de distensie, este mai mare în primele porțiuni

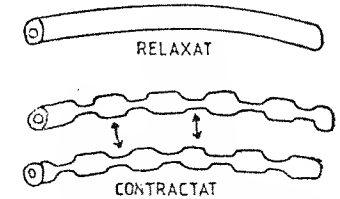


Fig. 319. Contracțiile segmentare ale intestinului subțire.

ale tractului gastro-intestinal, ceea ce stimulează un număr mai mare de unde peristaltice în această zonă decât în cele inferioare.

Se apreciază, astfel, că regiunea proximală a intestinului ar fi locul de generare a impulsurilor peristaltice în mai mare măsură decât zona distală și că ar lucra ca un *pace-maker* asemănător funcțional nodulului sino-atrial cardiac.

Excitantul natural al peristaltismului este reprezentat de distensia intestinului de către conținut.

Viteza de propagare a undelor peristaltice este de 1—2 cm/s, iar presiunea realizată, de 10—35 cmH<sub>2</sub>O.

Conținutul intestinal, a arătat Quigley, avansează în spirală, prin mișcări de rotație în sens invers acelor de ceasornic. Acest fel de mișcare este determinat de faptul că musculatura longitudinală a intestinului este dispusă în formă de spirală lungă, iar cea circulară se află aranjată în spirală strânsă. Activitatea peristaltică a intestinului subțire apare mult mai crescută după ingerarea alimentelor. În duoden se pot întâlni și unde antiperistaltice, care împing chimul gastric insuficient prelucrat înapoi în stomac. Activitatea coordonată a mișcărilor expuse determină progresia conținutului intestinal în sens unic, oral-aboral.

Spre deosebire de intestinul gros, intestinul subțire nu prezintă antiperistaltism fiziologic.

Mișcările descrise ale intestinului se suprapun grafic pe un traseu, a cărui linie de bază este dată de lungi oscilații aperiodice, martore ale variațiilor lente ale tonusului muscular enteric. Durata acestor oscilații este de 1—5 minute.

Vilozitățile intestinale prezintă și ele contracții care ar favoriza circulația limfei din canalul central.

Mișcările mucoasei intestinale sunt independente de contracția musculaturii circulare și longitudinale a peretelui intestinal, iar plisarea mucoasei nu este un efect pasiv al mișcărilor mai importante ale intestinului. Ele sunt rezultatul contracției muscularis mucosae și apar spontan sau ca răspuns la stimuli locali. Prezența de substanțe solide în intestin, ca și excitarea nervilor simpatici (invers efectului inhibitor pe marii mușchi ai peretelui intestinal) stimulează aceste contracții. Vilozitățile mucoasei intestinale se deplasează fie prin oscilații cu mișcări de dute-vino, fie prin contracție bruscă (unele mișcări provin de la contracția muscularis mucosae subiacente). Fiecare vilozitate se contractă la intervale ce nu corespund celor din jur, ritmul este neregulat, mai rapid în duoden și jejun. Mișcarea lor este implicată în creșterea debitului limfatic al intestinului, ce este direct proporțional cu activitatea vilozităților.

**Reflexe intestinale.** Creșterea distensiei unui segment al intestinului determină relaxarea musculaturii netede a restului intestinului. Aceste răspunsuri sunt cunoscute ca reflexe intestino-intestinale și necesită o inervație extrinsecă intactă.

Din acest grup de reflexe intestinale face parte distensia ileonului, care determină scăderea motilității gastrice (reflexul ileo-gastric).

Creșterea activităților motorii și secretorii ale stomacului și distensia sa odată cu pătrunderea alimentelor au drept rezultat creșterea motilității părții terminale a ileonului și creșterea duratei de deplasare a conținutului intestinal prin sfincterul ileo-cecal (reflexul gastro-ileal).

Tot de origine intestinală, în-deosebi de la nivelul duodenului, se declanșează reflexul entero-gastro inhibitor, cu rol de protecție, prezentat la reglarea nervoasă intrinsecă a motilității gastrice.

**Evacuarea ileonului.** Sfincterul ileo-cecal delimitează porțiunea terminală a ileonului de cec (prima parte a colonului). În mod normal, sfincterul este închis, dar valuri scurte peristaltice ale ileonului terminal determină relaxarea sfincterului, favorizând intrarea unei părți a chimului în cec.

Distensia cecului determină contracția sfincterului și împiedică evacuarea suplimentară a ileonului. Reflexul gastro-ileal crește evacuarea ileală după ingestia alimentelor.

De asemenea, hormonul gastrina, eliberat de mucoasa gastrică ca răspuns la prezența în stomac a alimentelor, are un efect relaxant direct asupra sfincterului ileo-cecal, favorizând golirea intestinului. Zilnic, prin acest sfincter trec aproximativ 450 ml de chim. Rezistența valvei ileo-cecale la golire și închiderea sfincterului ileo-cecal prelungește staționarea chimului în ileon, permițându-i acestuia să intre în colon la o rată suficient de scăzută, ceea ce favorizează absorbția apei și sărurilor la nivelul intestinului gros.

În același timp, valva ileo-cecală previne revenirea conținutului fecal din colon în intestinul subțire (fig. 320). În mod obișnuit, această valvă rezistă la o presiune de 56—60 cmH<sub>2</sub>O.

#### 9.2.3.10. Reglarea motilității intestinale

Motilitatea intestinală este asigurată miogen, nervos și umoral.

La baza fenomenelor mecanice intestinale segmentare stă activitatea miogenă spontană a însăși fibrelor musculare netede. Ea este dependentă numai de factori metabolici în condițiile absenței reglării nervoase și umorale (condiții experimentale) și influențată, modulată și reglată neuro-umoral în condiții fiziologice.

Reglarea nervoasă este reflexă și se realizează prin inervația intrinsecă și extrinsecă.

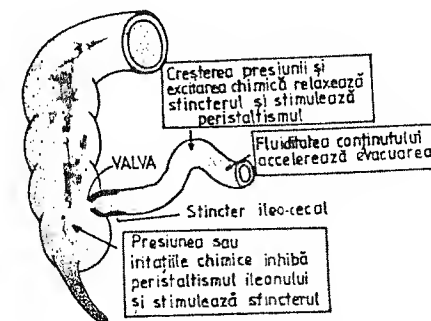


Fig. 320. Factorii ce determină evacuarea prin sfincterul ileo-cecal.

Reglarea locală intrinsecă asigură îndeosebi mișcările peristaltice, fapt dovedit de persistența acestora în condițiile denervării extrinseci vago-simpatice.

Undele peristaltice sunt declanșate îndeosebi de plexurile Auerbach, ai căror receptori se găsesc în mucoasă. Reflexul mienteric peristaltic este asigurat pe o cale nervoasă continuă pentru fibrele longitudinale și una discontinuă, întreruptă de sinapsă, pentru fibrele circulare.

Activitatea în totalitate a plexurilor intramurale este în final unitară, ele integrând aferențele senzitive parietale de la nivelul plexului submucos Meissner cu neuronii eferenți ai plexului mucos Auerbach.

Stimularea motricității intestinale în absența inervației extrinseci este determinată mecanic (distensie, atingerea mucoasei) și chimic (soluții hipotone, hipertone și acide).

Activitatea neuro-musculară intrinsecă a intestinului subțire, care are rol numai în declanșarea mișcărilor, este controlată și coordonată de inervația extrinsecă. Aceasta, fiind dublă și antagonistă, determină, în cazul fibrelor colinergice (nervul vag), creșterea frecvenței și amplitudinii contracțiilor musculare, iar, în cazul fibrelor adrenergice (nervii splanhnici), inhibarea tonusului și motilității intestinale. Cele două sisteme acționează simultan, dar predomină tonusul nervilor vagi.

Dubla vagotomie intratoracică încetinește, de altfel, tranzitul intestinal, în timp ce simpatectomia este fără efect decelabil.

Centrii intestinomotori se găsesc în bulb pentru intestinul subțire, iar cei intestinoinhibitori în tractul intermedio-lateral D<sub>4</sub>—L<sub>1</sub> pentru nervii splanhnici și la nivelul L<sub>1</sub>—L<sub>3</sub> pentru nervul hipogastric (splanhnicul pelvin). Creșterea bruscă a presiunii într-un punct oarecare al intestinului subțire inhibă momentan tonusul și mișcările întregului tub digestiv, de la cardia la ansa sigmoidă. Este o reacție neuro-reflexă de protecție realizată de reflexul inhibitor entero-enteric.

Tecoria acțiunii antagoniste stimulative-inhibitoare de tip vago-simpatic asupra motilității intestinale este înlocuită, după opinii recente, cu sistemul antagonic stimulator-inhibitor de tip colinergic-peptidergic/purinergeric, pentru a cărui existență s-au acumulat multe dovezi.

Influențe nervos-superioare pot acționa asupra motilității. Stările emoționale intense sunt însoțite de modificări ale amplitudinii activității motorii intestinale. În general, reacțiile se traduc printr-o diminuare sau creștere a activității.

Astfel, reacțiile de durere, frică, teamă produc paliditatea mucoasei, diminuarea secreției de mucus și o inhibiție a motilității. Pe de altă parte, furia, agresivitatea manifestă sau subconștientă se asociază, în general, cu hiperemia, congestia și motilitatea.

S-a pus în evidență și intervenția proceselor umorale în reglarea motricității intestinale. Astfel, mișcările intestinului sunt inhibitate de grăsimi, soluții hipertone de glucoză, zaharoză sau galactoză, ajunse în duoden, și această inhibare este valabilă și pentru un buzunar intes-

tinal transplantat, lipsit de inervație extrinsecă. Această inhibiție nu este însă rezultatul unui produs de digestie a lipidelor, căci injecția intravenoasă a unei soluții fine de lipide rămâne fără răspunsul motilității intestinale.

Reglarea umorală a motilității intestinului subțire se realizează prin intervenția îndeosebi a hormonilor intestinali, dar și a unor amine biogene sau a altor substanțe biologice active.

Astfel, motilulul, gastrina, CCK-PZ, serotonina, prostaglandinele (PGE, PGF) stimulează motilitatea intestinală, în timp ce secretina și VIP o inhibă.

De asemenea, unele glande endocrine au o acțiune inhibitoare asupra motilității intestinale, ca suprarenala și gonadele (constipația din hiperfoliculinemie).

Așa după cum s-a arătat și la reglarea digestiei gastrice, există un hormon eliberat de mucoasa duodenală, enterogastrona, care modulează indirect activitatea de evacuare a intestinului subțire superior prin intermediul influenței inhibitoare pe care o are asupra motricității gastrice. Enterogastrona este un polipeptid ce a fost extras de Ivy (1928) din mucoasa duodenală la contactul acesteia cu uleiul de măsline. Unii autori îi contestă specificitatea, considerându-l încă ipotetic. O serie de substanțe farmacodinamice, cum sunt pilocarpina și prostigmina, împreună cu unele ce se găsesc în peretele tractului digestiv (histamina, bradikina) intensifică peristaltismul intestinal, în timp ce altele, ca adrenalina, beladona, îl moderează.

### 9.2.3.11. Secreția și motilitatea intestinului gros

Intestinul gros (colonul) este cuprins între cec și anus, fiind format topografic din următoarele porțiuni: cec, colon ascendent, colon transvers, colon descendent, colon sigmoid, rect și canal anal (fig. 321). Lungimea este de aproximativ 1,4—1,8 m.

Din punct de vedere funcțional, cecul, colonul ascendent și hemicolonul transvers drept formează colonul proximal, cu funcție absorbtivă, în timp ce restul segmentelor până la anus formează colonul distal, cu funcții de depozitare și evacuare a materiilor fecale.

Structural, mucoasa colonului este mai groasă comparativ cu cea a intestinului subțire și nu posedă valvule conivente și vilozități.

Celulele cu margine „în perie” sunt lipsite de granule secretoare, iar la partea apicală microviliile sunt

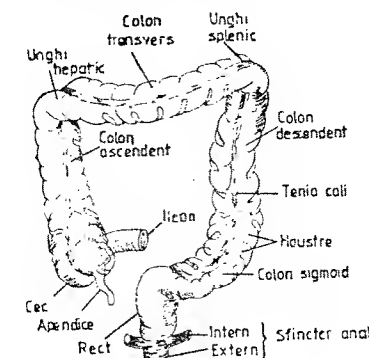


Fig. 321. Componentele intestinului gros.

mai mari și mai scurți. Glandele Lieberkühn secretă mucus, iar celele endocrine sunt rare, cu excepția apendicelui.

Fibrele musculare longitudinale externe sunt dispuse în trei benzi late, numite taenia coli, la distanțe egale între ele.

Fiind mai scurte decât lungimea totală a intestinului gros, colonul apare format din punți succesive, numite haustre.

La nivelul sigmoidului și rectului, teniile difuzază, formând un strat muscular continuu.

Canalul anal este prevăzut cu două sfinctere: unul intern, circular, neted și unul extern, striat, ce-l înconjură pe primul.

Funcția principală a colonului proximal este cea de depozit al constituenților inutilizabili pentru organism din chimul intestinal și de absorbție hidroelectrolitică și vitaminică, iar cea a colonului distal de tranzit al resturilor alimentare și sediu al activității microorganismelor intestinale.

**Secreția intestinului gros.** Produsul de secreție al mucoasei colice este un lichid redus cantitativ, cu pH alcalin (8—8,4), foarte vâscos și lipsit de enzime. Are rolul de a favoriza atât trecerea resturilor reabsorbite ale chimului ileal în cec, cât și aderarea acestora între ele în vederea constituirii bolului fecal, protejând în același timp mucoasa intestinului gros de iritații sau traumatisme mecanice și chimice (toxine și acizi rezultați din activitatea florei bacteriene intestinale).

Deși cantitatea de mucus secretată de intestinul gros este mică în condiții fiziologice, în cazul mucoasei iritate chimic sau mecanic aceasta este capabilă să secrete cantități mari de mucus, apă și electroliți, ca reacție de apărare, favorizând atât diluarea, cât și eliminarea agenților cauzatori.

**Reglarea funcției secretoare a colonului.** Este asigurată extrinsec de nervii erectori și simpatici, iar intrinsec de plexurile mienterice.

Stimularea nervilor erectori determină o secreție mucoasă abundentă, prin mecanism colinergic, în timp ce excitarea simpaticului diminuează acest răspuns. Reglarea prin plexurile mienterice este asemănătoare celei de la intestinul subțire.

**Motilitatea intestinului gros.** Colonul prezintă o activitate electrică, ce este încă insuficient de clar corelată cu activitatea mecanică.

Există un ritm electric bazal (format din unde lente), potențiale programate de tipul legii „totul sau nimic”.

Activitatea electrică generează activitatea motorie a colonului, stând la baza tipurilor de mișcare ale acestuia.

Intestinul gros prezintă mișcări de amestecare, mișcări peristaltice și mișcări de transport în masă. Aceste mișcări sunt adaptate funcțiilor sale, de resorbție a apei și propulsare a conținutului devenit consistent.

Analiza grafică a mișcărilor intestinului gros evidențiază existența a patru forme de mișcare:

— mișcări de tipul I, care reprezintă o activitate locală, nepropagată, cu frecvență rapidă și care echivalează cu mișcările pendulare ale

intestinului subțire. Ele exercită o presiune de 1,2—6 cmH<sub>2</sub>O. Fără a avea efect propulsor, aceste mișcări amestecă bolul intestinal în principal la nivelul cecului și colonului proximal;

— contracțiile de tip II sunt mai desfășurate și mai energice; ele se propagă de o parte și de alta a punctului de unde iau naștere, sunt expresie a activității fibrelor circulare și dezvoltă o presiune de 10—20 cmH<sub>2</sub>O. Rolul lor este de a intimiza conținutul intestinal cu mucoasa intestinală, favorizând absorbția apei;

— contracțiile de tip III constau în variații lente ale tonusului muscular, pe care se grefează contracțiile de tip I și II. Ele creează o ușoară creștere a presiunii de la 3 la 5 cmH<sub>2</sub>O (fig. 322);

— contracțiile de tipul IV sunt specifice intestinului gros, puternice, în masă, sub formă de salve, puțin frecvente (de 3—4 ori pe zi). Unde antiperistaltice slabe se pot întâlni mai ales la nivelul regiunii ileo-cecale.

Mișcările segmentare sunt constituite din unde de tipurile I și II, apărând echidistant între ele, la fiecare 2,5 cm. Sunt realizate de fibrele circulare și au caracter staționar, iar, când prezintă intensitate mare, pot obstrua aproape complet lumenul intestinal. Frecvența acestor mișcări este de 2—4 contracții/min și se asociază cu contracția teniilor. Ele realizează amestecarea conținutului intestinal, deplasarea lui pe distanțe scurte în ambele sensuri și favorizarea absorbției.

Mișcările peristaltice ale intestinului gros constau din contracții ale musculaturii circulare, care se deplasează aboral, propulsând conținutul colonului spre rect. Contracțiile sunt precedate de relaxări, încât mișcările au aspectul de valuri. Frecvența este scăzută comparativ cu cele din intestinul subțire, și anume 3—12 contracții pe minut, ritmul contracțiilor crescând în sensul de la cec spre sigmoid.

Mișcările de transport în masă sunt specifice numai intestinului gros și apar de două-trei ori pe zi. Ele corespund undelor de tip IV, au aspect peristaltic și sunt foarte puternice, putând crește presiunea intraluminală în zona de producere până la 100 mmHg. Sunt declanșate de destinderea stomacului (reflexul gastro-colic), duodenului (reflexul duodeno-colic) și colonului, dar pot apărea și ca urmare a unor emoții puternice sau excitanți condiționați.

Alimentele sunt preluate de către cec la patru ore după ingestie, procesul continuându-se încă timp de 4—5 ore.

Timpul de tranzit colonic al resturilor alimentare, ca urmare a acțiunii conjugate a tuturor tipurilor de mișcări, este de aproximativ 6 ore de la ingestie până la unghiul hepatic al colonului, 9 ore până la unghiul splenic și 12 ore până la colonul sigmoid.

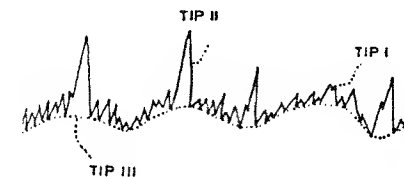


Fig. 322. Tipurile de mișcare ale intestinului gros.

Eliminarea totală a resturilor alimentare ale unui prânz-test se face în 5—7 zile, în primele trei zile tranzitând prin tubul digestiv aproximativ 70% din cantitatea ingerată.

**Reglarea funcției motorii a intestinului gros.** Se realizează asemănător celei a intestinului subțire. Ca și aici, celulele musculaturii netede ale colonului au capacitatea de a se contracta spontan și automat în absența oricărui stimul nervos sau umoral, dar cu o frecvență mai mică.

În ceea ce privește reglarea nervos-reflexă, colonul proximal are un grad mai mare de automatism, putând să-și efectueze aproape normal funcția motorie în condiții de vagotomie, în timp ce colonul distal prezintă în acest sens posibilități mai reduse.

Rolul predominant al inervației intrinseci este inhibitor; în absența acesteia intestinul gros prezintă contracții tonice.

Inervația parasimpatică stimulatorie este asigurată de vag pentru colonul proximal (parasimpaticul cranian) și de nervii erectori pentru colonul distal (parasimpaticul sacrat). Nervii splanhnici asigură inervația simpatică-inhibitoare.

Ambele componente ale inervației extrinseci vago-simpatice influențează motilitatea colonului prin intermediul neuronilor colinergici și, respectiv, adrenergici sau purinergici ai plexurilor intramurale.

Factori umorali cu rol stimulator implicați în reglarea motilității intestinului gros sunt: gastrina (care contribuie la realizarea reflexelor gastro- și duodeno-colice), serotonina, CCK.

Participări dovedite, dar încă incomplet clarificate, au enteroglucaconul, motilinul, endorfinele și GIP (*gastro-intestinal polipeptid*).

O atenție aparte trebuie rezervată conținutului în fibre vegetale al rației alimentare. Prezența lor zilnică în alimentație este deosebit de avantajoasă pentru organism, întrucât, pe lângă faptul că au un rol stimulator și reglator al motricității intestinale, contribuie la fixarea și eliminarea substanțelor toxice, cancerigene etc.

### 9.2.3.12. Activitatea bacteriană intestinală

Flora microbiană intestinală este indispensabilă vieții, având importante funcții în menținerea homeostaziei organismului.

Germeii microbieni sunt aduși odată cu alimentele și colonizează variabil segmentele tubului digestiv începând din cavitatea bucală (densitate  $10^{-6}$  germeni/ml salivă,  $10^{-4}$  germeni/ml în duoden,  $10^{-11}$  germeni/ml în cec,  $10^{-6}$ — $10^{-11}$  în materiile fecale).

În colonul proximal predomină flora de fermentație, aerobă, care degradează substanțele glucidice rămase neatacate până la acest nivel. Producții rezultate sunt: acizi organici, hidrogen,  $\text{CO}_2$ .

Colonul distal este populat îndeosebi cu floră de putrefacție, anaerobă, cu acțiune degradativă asupra proteinelor nedigerate, pe care le transformă până la stadiul de aminoacizi.

Din acest ultim proces rezultă o serie de substanțe toxice pentru organism, de tipul indol, scatol, amoniac.

În afara rolului digestiv enzimatic, flora intestinală posedă și alte importante funcții, cum sunt:

a) sinteza și absorbția vitaminelor hidrosolubile (vitaminele:  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_{12}$ , H, acidul pantotenic) și liposolubile (vitamina K);

b) asigură procesul de deconjugare a diglucuronidului (bilirubină glucuronconjugată) până la transformarea acestuia în stercobilină;

c) deconjugarea acizilor biliari, cu eliminarea acizilor dezoxicolici și litocolici prin materiile fecale, pe de o parte, și reabsorbția în circuitul hepato-entero-hepatic a acidului colic în vederea refolosirii lui, pe de altă parte;

d) stimularea funcției de apărare a organismului, atât prin influența creșterii sintezei de imunoglobuline A și M de către celulele limfoide ale peretelui intestinal, cât și prin asigurarea integrității și morfologiei normale a epiteliului colonului.

### 9.2.3.13. Defecația

Cantitatea medie a materiilor fecale eliminate zilnic variază de la 30 g pentru sugar, la 125 g pentru adult, în funcție de alimentația, vârsta, secrețiile digestive și gradul de absorbție intestinală a individului.

Alimentația vegetariană determină creșterea volumului și greutatea materiilor fecale, în timp ce alimentația rafinată preparată și carnată scade acești parametri. Materiile fecale conțin în proporție de 75% apă și 25% reziduu solid, format din substanțe organice și anorganice, la un pH mediu de aproximativ 7 (tabelul XXX).

TABELUL XXIX

Compoziția materiilor fecale în condițiile unei alimentații mixte

Substanțe	Procente din greutatea totală
Apă	75
Reziduu	25
Celuloză, alte fibre nedigerate	variabil procente din reziduu
Microbi	30
Substanțe anorganice (în special săruri de calciu și fosfor)	15
Grăsimi	5
Celule mucoase descuamate, mucus, enzime digestive	variabil

O parte însemnată din cantitatea totală a materiilor fecale este de origine nealimentară, dovadă fiind faptul că în inaniția de durată eliminarea acestora continuă.

**Defecația** este un act reflex motor, extrem de complex, realizat de regiunea terminală sigmoido-rectală a colonului distal și care constă în eliminarea la exterior a materiilor fecale.

Acest act este coordonat de centri medulari și controlat cortical. Cea mai mare parte din timp, rectul este aproape gol, parțial datorită contracției tonice a unui sfincter neted, slab funcțional, situat la aproximativ 20 cm de anus, la joncțiunea dintre sigmoid și rect.

Când mișcările de transport în masă ale colonului împing conținutul intestinului gros distal în rect, este inițiat reflexul defecației, în care o importanță deosebită prezintă activitatea sfincterului anal intern și a celui extern.

Sfincterul anal intern, involuntar, este un mușchi neted, dispus circular în peretele intern al anusului, ce se găsește relaxat atunci când colonul este destins.

Sfincterul anal extern menținut, de asemenea, permanent în contracție tonică este constituit din fibre striate, voluntare. El este localizat în jurul sfincterului neted și parțial distal de acesta, fiind sub control nervos somatic.

Senzația și reflexul de defecație sunt declanșate de umplerea și distensia ampulei rectale de către materiile fecale.

Odată atins pragul critic al distensiei peretelui rectal, se declanșează „reflexul de defecație intrinsec”, prin semnale spre și dinspre plexurile mienterice, ce vor controla în această primă fază inițierea de contracții slabe peristaltice ale colonului descendent, sigmoidului și rectului. Undele contractile propagate determină relaxarea sfincterului anal intern, ceea ce facilitează pătrunderea pentru un timp scurt a conținutului fecal în canalul anal.

În condițiile determinate de ambianța și viața socială, individul consimte sau amână actul defecației.

În cazul când acesta poate avea loc, reflexul slab mienteric descris anterior se intensifică, realizând

„reflexul de defecație parasimpatic”, prin creșterea frecvenței impulsurilor aferente rectale, care ajung pe calea fibrelor parasimpatice ale nervilor pelvici și pe calea nervilor somatici rușinoși interni la centrul sacrat parasimpatic al defecației  $S_2-S_4$ . De aici, prin fibre parasimpatice, pleacă impulsurile eferente, care intensifică peristaltismul colonului descendent, sigmoidului și rectului, concomitent cu creșterea gradului de relaxare a sfincterului anal intern (ambele efecte sunt de natură parasimpatică) (fig. 323).

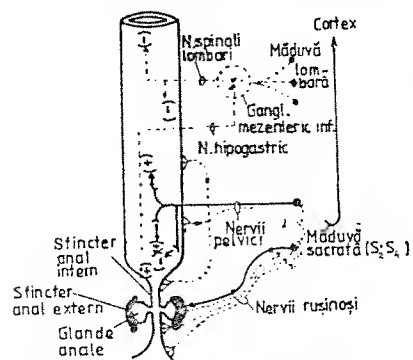


Fig. 323. Inervația colonului terminal și a sfincterului anal.

În același timp, impulsurile aferente transmise la măduvă ajung și la centrul bulbar al defecației (lângă centrul vomei), și, de asemenea, la hipotalamus și cortex, determinând asocierea la reflexul defecației a unor acte favorizatoare parțial conștiente. Astfel, are loc o inspirație profundă, glota se închide, iar diafragmul coboară până la limitele maxime, la care se asociază contracția musculaturii abdominale, toate acestea având ca efect creșterea presiunii intraabdominale. Aceasta facilitează creșterea presiunii intrarectale de la 20 mmHg în condiții normale, la 60—70 mmHg și chiar 100—200 mmHg.

Concomitent, are loc relaxarea musculaturii planșeului pelvin, contracția fibrelor longitudinale rectale și tracțiunea în sus a regiunii perineale, cu scurtarea canalului anal. Sfincterul extern striat se relaxează sub control voluntar, iar mușchii ridicători anali se contractă reflex, determinând ridicarea acestora deasupra bolului fecal, pentru ca, în finalul defecației, comprimarea pereților anali să ducă la eliminarea conținutului fecal.

Dacă din diverse motive defecația nu poate avea loc, acest act poate fi inhibat voluntar prin menținerea sfincterului extern contractat. În același timp, impulsurile de distensie ano-rectală se transmit pe calea simpatică senzitivă a nervilor hipogastrici la un centru inhibitor lombar al defecației din  $L_2-L_4$  (simpatic). De aici se descarcă impulsuri pe calea nervilor hipogastrici (fibre motorii), care determină scăderea peristaltismului colonului descendent și contracția sfincterului anal intern. O parte din materiile fecale vor fi trecute înapoi în rect, în sigmoid și colonul descendent, prin mișcări antiperistaltice.

Inhibarea voluntară a defecației are ca urmare dispariția ei pentru câteva ore.

La om, controlul cortical se exercită începând cu a 15-a — a 20-a lună după naștere, sub influența educației.

Frecvența defecației este variabilă (1—3 ori pe zi), importanța controlului cortical fiind dovedită și de condiționarea reflexului în funcție de diverși factori (timp, orarul meselor).

#### 9.2.4. AERUL DIGESTIV

Tractul digestiv normal conține în jur de 150 ml de gaz (stomacul 50 ml, colonul 100 ml, intestinul subțire nu conține gaze). Aerul din stomac rezultă prin cumulara lui la fiecare deglutiție, la care se adaugă cel conținut în saliva mucoasă și în alimente. O mare parte din aer este eliminată prin eructații. În rare cazuri, prin acumularea în stomac, poate umple tot hipocondrul stâng. Aerul stomacal conține 15—16% oxigen, 5—9%  $CO_2$  și restul azot.

Oxigenul este aproximativ în echilibru cu cel din sângele capilar; cum aerul înghițit conține 21% oxigen, rezultă că o parte este absorbit în stomac. Azotul este absorbit lent, dar nu în totalitate, pentru că lichidul tisular este deja saturat în azot la presiunea ambiantă. Dacă se diminuează cantitatea de azot dizolvat în țesuturi, prin respirarea de către un



subiect a unui amestec de gaze sărac în azot, azotul este rapid absorbit, Anhidrida carbonică difuzează în stomac din sânge și însoțește secreția acidă a stomacului.

Aerul ce nu a fost eliminat prin eructație trece în intestinul subțire, de unde este absorbit rapid sau trece în colon. Aerul din acest segment intestinal conține 70% N, 6—9% CO<sub>2</sub> și 10—12% oxigen. Produsele de fermentație (hidrogen, metan, hidrogen sulfurat) sunt obișnuit absente în intestinul subțire, dar ele pot constitui 10% din total atunci când are loc o fermentație favorizată de obstrucție intestinală.

Colonul uman conține 100 ml gaz, ce crește atunci când presiunea ambiantă diminuează. În compoziția sa, oxigenul aproape lipsește, azotul atinge 50%, anhidrida carbonică poate atinge 40%, iar restul este format din gaze de fermentație. Presiunea crescută a CO<sub>2</sub> este probabil rezultatul reacției bicarbonatului din secrețiile ileale și colice cu produsele acide de fermentație.

### 9.2.5. FENOMENELE CHIMICE ALE ABSORBȚIEI

Digestia principalelor trofine alimentare, proteine, lipide, glucide, se realizează în cadrul proceselor chimice hidrolitice, asigurate prin participarea a numeroase enzime digestive. Unele din acestea se găsesc în secreția salivară, în cea gastrică și a pancreasului exocrin, în timp ce altele sunt conținute în membrana luminală și citoplasma celulelor epiteliale ale intestinului subțire. Acțiunea enzimelor digestive este favorizată de o serie de activatori, cum sunt acidul clorhidric din suc gastric și bila, produs de secreția hepatică.

Scindate chimic până la etapa finală de elemente simple (mono- și dizaharide, acizi grași, glicerol și aminoacizi), acestea, împreună cu vitaminele, mineralele și apa trec apoi prin mucoasa intestinului subțire în cadrul fenomenului de absorbție și sunt transportate în circulația generală sanguină și limfatică spre țesuturi, unde vor fi metabolizate.

#### 9.2.5.1. Digestia și absorbția glucidelor

**Digestia glucidelor.** Alimentele ingerate de om în mod curent conțin monozaharide (glucoză și fructoză), dizaharide (maltoză, lactoză și zaharoză) și mai ales polizaharide de origine animală (glicogen), cu lanțuri bogat ramificate, și polizaharide de origine vegetală (amidon), cu lanțuri liniare.

Digestia polizaharidelor începe în cazul amidonului în cavitatea bucală. Ptialina, o alfa-amilază salivară, atacă legăturile glicozidice ale amidonului preparat prin coacere sau fierbere, descompunându-l prin faze intermediare la dizaharide (maltoză). Compușii intermediari prezintă treptat o vâscozitate din ce în ce mai mică și o tinctorialitate diferită la iod; dacă inițial amidonul devine albastru în prezența iodului iodurat (soluție Lugol), amilodextrina devine violetă, eritrodextrina roșie, acrodextrina incoloră, aceasta din urmă fiind singura ce prezintă ca ultimă

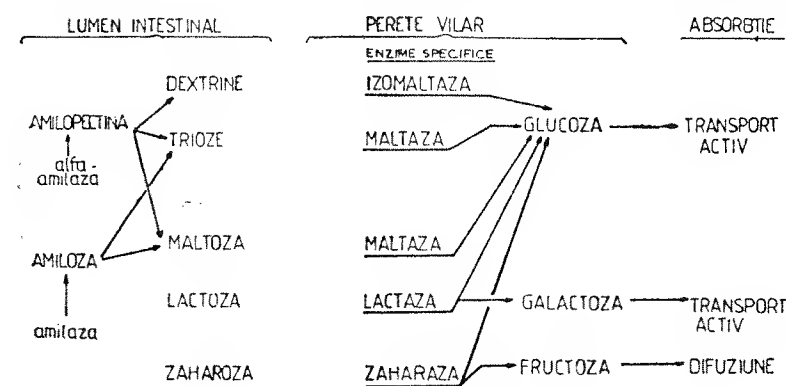


Fig. 324. Digestia și absorbția glucidelor.

fază pozitivitatea la reacția de reducere. Se pare că acțiunea enzimatică cuprinde o sumare de activități fizico-chimice, fiecare adusă de o altă enzimă: una lichefiantă, cu rolul de a solubiliza amidonul, una dextrinizantă și alta zaharifisantă.

Condițiile ideale ale proprietăților catalitice sunt reprezentate în primul rând de pH (între 6,7—6,8 fiind idealul), fapt indicat de oprirea activității enzimatică în stomac după amestecul cu suc gastric (pH 1,3—3,2), la circa 30 de minute de la pătrunderea în stomac.

Mici cantități de maltoză sunt scindate de o maltază salivară în două molecule de glucoză, încă de la nivelul cavității bucale (gustul dulce al pâinii mestecate mult).

Digestia glucidelor este reluată la nivelul duodenului și intestinului subțire, unde bogăția enzimatică a sucurilor de la acest nivel asigură dextrinarea tuturor compușilor cu lanțuri glicozidice.

Amilaza pancreatică, deși este tot o alfa-amilază, scindează legăturile glicozidice (amilopeptinele), fiind cu mult mai activă decât amilaza salivară, acțiunea ei bazându-se pe o mare mobilitate de dextrinificare și zaharificare a polizaharidelor.

Legăturile ramificate glicozidice și chiar cele neramificate, până la opt molecule de monozaharide, sunt hidrolizate sub acțiunea enzimelor de origine intestinală, parte în lumen, parte în pereții vilari intestinali sau chiar în sânge. Astfel, izomaltazele, patru-cinci la număr, hidrolizează dextrinele în glucoză, lactazele (două la număr) hidrolizează lactoza în galactoză și glucoză, iar cele două zaharaze hidrolizează zaharoza în glucoză și fructoză (fig. 324).

Absența din urină a maltozei injectate intravenos indică existența și a unei maltaze plasmatică, sugerând posibilitatea ca maltoza, ca dizaharid, să fie direct resorbabilă.

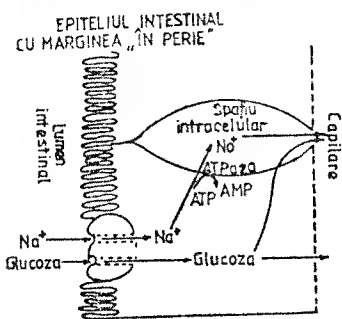


Fig. 325. Transportul glucozei prin epiteliul intestinal.

de ajungerea chimului în segmentul terminal al ileonului. Transportul maxim al glucozei este de 120 g/h (fig. 325).

Comparându-se viteza de absorbție a glucozei cu cea a fructozei (sub 1/2 din cea a glucozei) și a pentozelor (mult mai mică), se constată că în absorbția glucozei intervine un mecanism activ secundar, consumator de energie, dependent de mecanismele fosforilante și de ionul de  $\text{Na}^+$ .

În mod normal, concentrația intracelulară în  $\text{Na}^+$  a celulelor epiteliului intestinal este scăzută, în timp ce concentrația intraluminală este mai crescută.  $\text{Na}^+$  se deplasează din lumenul intestinal în celulă, conform gradientului de concentrație și electric (transport pasiv), în timp ce mișcarea glucozei sau galactozei, care se efectuează simultan cu cea a  $\text{Na}^+$ , are loc împotriva gradientului de concentrație, prin mecanism activ (transport activ secundar).

Energia necesară traversării peretelui intestinal de către glucoză este dată de forța diferenței de concentrație a  $\text{Na}^+$ , de o parte și de alta a membranei enterocitare.

Intrarea  $\text{Na}^+$  și a glucozei în celula intestinală se face prin folosirea în comun a aceleiași protine „carrier“ (cotransportoare de tip „sinport“), care se găsește în marginea „în perie“ a celulelor epiteliale. Această proteină nu poate transporta glucoza în absența  $\text{Na}^+$ , ea fiind prevăzută cu situsuri receptoriale pentru ambele substanțe, transportul neputându-se efectua decât în condițiile ocupării simultane a celor două locuri de fixare.

Creșterea concentrației intracelulare de glucoză determină apoi trecerea acesteia în spațiul extracelular și capilare prin difuziune facilitată la nivelul membranei bazale și laterale a enterocitului, în timp ce  $\text{Na}^+$  este expulzat activ cu energie preluată din hidroliza ATP în prezența unei ATPaze, la nivelul acelorași zone membranare.

Un mecanism similar cotransportor se presupune a avea loc și în cazul transportului celor mai mulți aminoacizi („carrier-drag“). Există

Tulburările de sinteză a acestor enzime vor duce la alterări ale tranziției intestinale (accelerarea cu scăderea absorbției digestive a glucidelor).

Celuloza la om nu este atacată enzimatic; excepție face intestinul gros unde, sub acțiunea bacilului celulosal, ea este scindată până la glucoză în cantități mici. Prezența ei nedigerată stimulează peristaltismul.

**Absorbția glucidelor.** Descompuse în monozaharide, glucidele se absorb. Esențial pentru absorbția glucidelor este faptul că toate hexozele sunt transportate prin epiteliul intestinal înainte

și posibilitatea transportului glucozei prin fenomenul de „solvent-drag“, mecanism ce antrenează trecerea transmembranară a particulelor solvite odată cu mișcarea moleculară de solvent.

Galactoză se absoarbe la fel ca glucoza, în timp ce fructoză utilizează alte proteine „carrier“, independent de  $\text{Na}^+$  sau glucoză, transportul realizându-se însă și prin difuziune facilitată. Pentozele sunt absorbite prin difuziune simplă.

După traversarea barierei intestinale, monozaharidele sunt preluate de sângele venei porte și transportate la ficat, unde sunt depuse sub formă de polizaharide (glicogen) în cantitate echivalentă cu aproximativ 150 g glucoză (ca masă metabolică relativ constantă de rezervă a ficatului). Atât depozitarea, cât și întrebuințarea sunt dependente de hormoni (insulină, glucagon, adrenalina), spre deosebire de absorbție, digestie și reabsorbția renală, care se realizează independent de acțiunea hormonilor.

#### 9.2.5.2. Digestia și absorbția proteinelor

**Digestia proteinelor.** Transformarea catalitică a compușilor proteici începe în stomac, unde o parte din proteinele alimentare sunt scindate în compuși polipeptidici sub acțiunea pepsinei.

Aparținând endopeptidazelor, pepsina provenită din pepsinogen hidrolizează proteine de origine animală sau vegetală la nivelul pozițiilor în care fenilalanina sau tirozina se leagă de un alt aminoacid; după solubilizare și transformare în acidalbumine, proteinele sunt scindate în albu-moze și peptone (polipeptidele cu lanț mai scurt). În soluțiile slab acide, pepsinogenul este catalizat la pepsină+inhibitor, compuși ce devin independent activi la un pH inferior lui 5,4; inhibitorul este inactivat rapid sub pH 3,4—4, proces reversibil. Acțiunea enzimatică a pepsinei încetează în mediul bazic intestinal, înlocuită fiind de acțiunea energetică a tripsinei, chimotripsinei, carboxipeptidazei, care hidrolizează proteinele până la stadiul de polipeptizi scurți și chiar de dipeptide.

Structura, precum și modul de formare și acțiune a acestor enzime au fost descrise la compoziția sucului pancreatic.

Lanțurile scurte peptidice, rămase nehidrolizate, sunt scindate în continuare de peptidazele intestinale grupate sub numele de erepsină. Ineficace asupra lanțurilor complexe proteice, acest amestec proteazic dedublează polipeptidele scurte.

În final, datorită acțiunii combinate a enzimelor proteolitice, proteinele sunt hidrolizate terminal la aminoacizi.

În afara acestui proces general de hidroliză proteică, atât sucul pancreatic, cât și cel intestinal oferă o gamă complexă de enzime cu acțiune specifică. Leucin aminopeptidaza și protaminaza de origine pancreatică eliberează leucina și, respectiv, arginina din lanțurile polipeptidice catalizate deja de tripsină. O parte din enzimele care scindează acizii nucleici succesiv, în etape, se găsește în sucii pancreatici, în timp ce altă parte este localizată pe suprafața luminală a celulelor mucoasei

intestinale. Astfel, nucleazele pancreatice și intestinale hidrolizează acizii nucleici desprinși din nucleoproteine de tripsină, degradându-i în nucleotide. La rândul lor, nucleotidazele continuă degradarea până la nucleozid și acid fosforic, iar nucleozidazele aduc nucleozidul la pentoze și baze purinice sau pirimidinice. Faptul că activitățile peptidazice ale celulelor epiteliale intestinale, atât cele din marginea „în perie“, cât și cele intracitoplasmice sunt crescute după rezecția parțială a ileonului și alterate în inaniție pare să constituie dovada existenței unei reglări de tip homeostatic a activității enzimatiche enterocitare.

O categorie specială de proteine o reprezintă cele solvite în soluții hidrosaline (laptele, sângele etc.). Ingerarea proteinelor solubile este posibilă doar prin transformarea lor în complexe insolubile. În acest sens, pentru lapte, la adult, este importantă mai ales chimotripsina, în timp ce pentru sânge, tripsina. La sugar, unde aceste enzime se găsesc în cantitate mai modestă, pe de o parte, iar, pe de altă parte, cantitatea de lapte este relativ mare față de posibilitățile gastrice de înmagazinare, există labfermentul, cheagul sau presura, enzimă cu acțiune coagulantă a laptelui încă din stomac. Cazeinogenul solubil este transformat, prin faze intermediare, în prezența ionului de  $\text{Ca}^{2+}$ , în cazeinat, sub acțiunea catalitică a labfermentului, activ doar la pH acid (4,5—5,5). Coagulul format și rămas în stomac, floconos, din laptele matern, și în bloc, din laptele de vacă, cuprinde particule grăsoase, separându-se de lactoser, rapid trecut în intestin. În acest fel, proteinele laptelui sunt catalizate la sugar încă în stomac, oferindu-se, prin îndepărtarea lactoserului, posibilitatea ingestiei unei cantități mari de lapte.

La adult, aproximativ 50% din proteinele digerate provin din alimente, 25% din proteinele sucurilor digestive, iar restul de 25% din celule descumate ale mucoasei.

**Absorbția aminoacizilor și derivaților nucleotidici.** După un prânz bogat în proteine, aminoacidemia crește rapid și intens în vena portă, ca rezultat al procesului de absorbție intestinală, ce are loc cu viteză crescută în duoden și jejun și mai lent în ileon.

Absorbția aminoacizilor cunoaște patru sisteme separate de transport prin epiteliul mucoasei intestinale, și anume: transportul aminoacizilor neutri, aminoacizilor bazici, transportul prolinei, hidroxiprolinei și glicinei și, în sfârșit, transportul aminoacizilor glutamic și aspartic. Există, de asemenea, un sistem de transport diferit pentru di- și tripeptide.

Absorbția aminoacizilor levogiri predomină, căci este cuplată cu transportul de  $\text{Na}^+$  (analog glucozei), fiind facilitată de concentrațiile înalte ale acestui ion la suprafața celulelor epiteliale intestinale.

Transportul aminoacizilor dextrogiri, ca și al celor produși prin hidroliza intracelulară a di- și tripeptidelor acumulate în celulele mucoasei intestinale se realizează aparent prin difuziune pasivă în sângele portal. Doar foarte puține peptide sunt cunoscute ca având capacitatea de a pătrunde ca atare în circulația portală, cum sunt cele provenite din gelatină, în structura căreia intră prolina și hidroxiprolina, sau cele din alimentele ce conțin carnozină și anserină.

Bazele purinice și pirimidinice rezultate din hidroliza acizilor nucleici sunt absorbite prin transport activ. Aminoacizii din vena portă sunt reținuți îndeosebi de ficat, dar și de alte țesuturi, fiind utilizați în sintezele proteice. În ultimii ani a fost descrisă ca semnificativă și calea limfatică a absorbției aminoacizilor, cale care, șuntând ficatul, asigură aminoacidemia plasmatică și, deci, continuă aprovizionarea celulară cu elemente necesare sintezelor structurale (plastice) și funcționale. La sugari, absorbția este mult mai puțin discriminativă, datorită unei puternice pinocitoze la nivelul vilozităților, ceea ce permite transportul trans-mural al anticorpilor oferiți de mamă prin lapte; acest aspect pare să fie incriminat și în alergizările posibile la alimentarea proteică timpurie (de exemplu, ouă). Odată cu maturizarea tubului digestiv, pinocitoza mucoasei intestinale diminuează, motiv pentru care crește toleranța la alimentația proteică. Absorbția proteinelor antigenice, în particular a proteinelor microbiene și virale, are loc în celulele criptelor mucoasei intestinale și în celulele „M“, locusuri specializate ce se alătură țesutului limfoid intestinal (plăcile Payer), în care este trecut acest tip de proteine.

Din cantitatea totală a proteinelor ingerate, numai 2—5% scapă digestiei și absorbției. Aceste proteine, la rândul lor, constituie aproximativ 15% din proteinele ajunse în colon, la care se adaugă cele din plasma extravazată în lumenul intestinal, ca și cele provenite din celulele descumate.

Proteinele din intestinul gros sunt descompuse prin putrefacție bacteriană, iar cele prezente în materiile fecale provin din celulele mucoasei segmentului terminal al colonului, precum și din bacterii.

### 9.2.5.3. Digestia și absorbția lipidelor

**Digestia lipidelor.** Acțiunea enzimatică asupra lipidelor începe la nivelul stomacului sub influența lipazei gastrice, dar efectul acesteia este minor și limitat doar la grăsimile emulsionate prin pregătirea alimentului (frișcă, maioneză, lapte).

Lipaza pancreatică, esteraza cea mai activă din tubul digestiv, separă lipidele neutre în acizi grași și glicerol, la un pH optim de 7—8, ionii de  $\text{Ca}^{2+}$  și  $\text{Mg}^{2+}$ , alături de cloruri, carbonați și bicarbonați de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  fiind activatori.

Caracteristica principală a acestei enzime este reprezentată de marea sa putere hidrolitică, exprimată chiar și asupra trigliceridelor cu lanț lung, insolubil în apă. Reacția are loc în etape, detașând succesiv trei legături lipidice. Enzima hidrolizează legăturile 1 și 3 ale trigliceridelor relativ ușor, în timp ce acțiunea pe legătura 2 are o rată încetinită. Rezultatul final al reacției de hidroliză este reprezentat de starea de echilibru dintre 80% acizi grași liberi, 10% fixați în di- și monogliceride, și 10% rămași neatacați în trigliceride. Asupra compușilor fosfolipidici și steranici acționează enzime specifice, de tipul lecitinazei, care

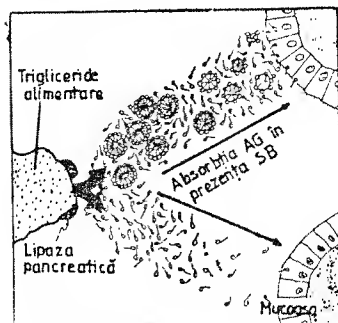


Fig. 326. Digestia și absorbția lipidelor.

seii. Lipidele conținute în miceli sunt reprezentate, în general, de acizi grași, monogliceride și colesterol.

Cea mai mare parte a colesterolului alimentar se găsește sub formă esterificată. Asupra acestuia acționează colesterol esteraza pancreatică, eliberând colesterolul liber și acidul gras. Miceliile se deplasează în sensul gradientului de concentrație prin stratul de apă staționar din imediata apropiere a marginii „în perie” a celulelor mucoase (fig. 326).

Aici, lipidele se desprind de miceli și realizează o soluție apoasă saturată cu lipide, în contact intim cu epiteliul absorbant intestinal, prin care se asigură etapa următoare, cea de transport prin celulele mucoase. Acțiunea emulsionantă a sărurilor biliare (SB) se realizează nu numai prin reducerea tensiunii superficiale a picăturilor de lipide, ci și prin încărcătura lor electronegativă ce favorizează pătrunderea taurocolatului și glicocolatului în acizi grași (AG), înlesnind absorbția acestora (schimbarea sarcinii electrice crește solubilitatea lor, grăbind trecerea prin mucoasa intestinală).

Spre deosebire de mucoasa ileală, rata captării sărurilor biliare prin mucoasa jejunală este scăzută, acestea difuzând înapoi spre lumenul intestinal unde refac noi miceli.

Alterări ale secreției exocrine pancreatice, ca și scăderea pH-ului duodenal duc la steatoree (eliminarea în materiile fecale de lipide neprelucrate chimic) prin insuficiența sau, respectiv, inhibarea lipazei pancreatice.

**Absorbția lipidelor.** Din grăsimile ingerate la un prânz moderat lipidic, 95% se absorb, iar 5% se elimină prin fecale, nedigerate; această cantitate mică eliminată este sporită cu lipidele din celulele descumate și de lipidele din bacterii. Absorbția lipidelor are loc în cea mai mare parte în segmentul jejunal, dar o cantitate apreciabilă se poate absorbi și în ileon.

descompune fosfoaminolipidele în acizi grași și glicerofosfat chimic hidrolizat.

Emulsionarea lipidelor în intestinul subțire (proces fizic de scădere a tensiunii superficiale a acestora) apare prin acțiunea de detergent a sărurilor biliare, lecitinei și monogliceridelor.

Sărurile biliare singure sunt agenți slab emulsionanți, dar în prezența fosfolipidelor și a monogliceridelor se formează miceli. Acestea sunt agregate sferice de 3—10  $\mu$ m diametru, ce asigură: solubilitatea gliceridelor, suprafață imensă oferită enzimelor hidrolizante prin sumarea suprafeței particulelor și transportul prin celulele mucoase.

Monogliceridele, acizii grași și colesterolul din miceli intră în celulele mucoasei intestinale prin transport pasiv. Pătrunse în celula vilozității intestinale, monogliceridele sunt descompuse în acizi grași și glicerol.

Acizii grași sosiți ca atare din lumenul intestinal sau cei rezultați din scindarea intracelulară a monogliceridelor vor fi trecuți în circulația generală în mod diferit, funcție de lungimea lanțului de atomi de carbon ce intră în compunerea acestora. Astfel, acizii grași cu până la 12 atomi de carbon vor fi transportați rapid spre sângele portal sub formă liberă, cale pe care vor ajunge în continuare la ficat, unde vor fi metabolizați. Acizii grași cu mai mult de 12 atomi de carbon sunt întrebuințați la resinteza intracelulară de trigliceride, în care caz sunt reesterificați în reticulul endoplasmatic și transportați pe cale limfatică. Majoritatea grăsimilor din alimentație conțin acizi grași cu 16—18 atomi de carbon, ceea ce are ca urmare predominarea absorbției de lipide pe cale limfatică. Monogliceridele și digliceridele scăpate hidrolizei intraluminal sau intracitoplasmatic vor fi utilizate la sinteza intracelulară de lipide. O mică parte din trigliceridele ce se află în lumenul intestinal poate trece în interiorul celulelor mucoasei intestinale chiar sub această formă, prin mecanismul de pinocitoză.

**Transportul intracelular al lipidelor.** Trecerea grăsimilor și intensa activitate intracelulară postprandială sunt reprezentate printr-o serie de aspecte microscopice caracteristice ce au loc în epiteliul intestinal.

Astfel, pe măsura absorbției, celulele apicale ale vârfurilor vilozităților conțin mai multă grăsime decât restul celulelor, grăsimi ce rămân un timp localizate în zona supranucleară. Într-o fază ulterioară, mici particule distincte de grăsime apar în reticulul endoplasmatic, iar microzomiile care provin din reticul conțin enzime ce resintetizează trigliceridele, astfel că picăturile de grăsime depozitate în reticul sunt probabil lipide nou sintetizate de către acestea.

În plus, în citoplasmă se găsesc particule neregulate de grăsime (provenite probabil din reticulul endoplasmatic), ce sunt înconjurate de un înveliș membranos care conține fosfolipide. Aceste picături de grăsime se detașează și se rcunesc sub membrana bazală a epiteliului.

**Sinteza intracelulară de lipide.** Așa după cum s-a arătat anterior, acizii grași cu lanț lung, mono- și digliceridele nehidrolizate sunt resintetizate în trigliceride și fosfolipide înainte de a părăsi celulele enterocitare pentru a pătrunde în limfă. Odată absorbite în enterocit, monogliceridele, scăpate acțiunii hidrolitice intestinale, sunt parțial scindate în acizi grași liberi și glicerol. Lipaza intracelulară ce operează această hidroliză acționează și asupra digliceridelor.

Procesul de resintetizare începe odată cu ajungerea acizilor grași la nivelul reticulului endoplasmatic neted, unde sunt activați prin cuplarea cu coenzima A. Cuplarea necesită consum de energie preluată din ATP, reacție catalizată de o kinază în prezența ionului de magneziu. Se formează complexul acid gras-CoA (AG-CoA). Acesta reacționează cu glicerolul (via alfa-glicerofosfat), provenit din metabolismul intermediar al

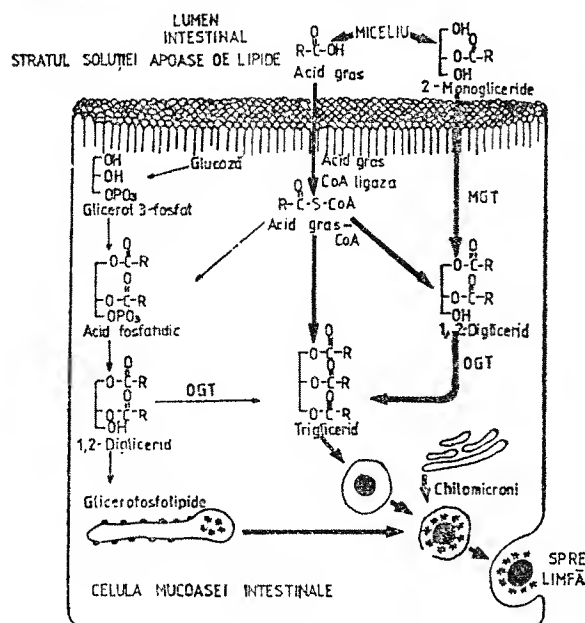


Fig. 327. Absorbția și sinteza de lipide la nivelul celulelor mucoasei intestinale subțire. MGT, monoglicerid acetiltransferaza. DGT, diacilglicerol transferaza.

glucozei celulei intestinale, formând un monoglicerid. De altfel, în perioadele alimentare, când există o disponibilitate de glucoză, rata sintezei de trigliceride crește.

Glicerina rezultată din hidroliza lipidelor este puțin utilizată în acest proces. Ea poate participa în reacție cu condiția fosforilării prealabile în prezența glicerokinazei, enzimă de care mucoasa intestinală dispune în cantități mici. Glicerolul nefosforilat este transportat rapid prin circulația portală la ficat, unde participarea sa la procesul de sinteză a lipidelor este importantă. O altă parte din glicerolul eliberat prin hidroliza trigliceridelor în cavitatea intestinală este oxidată de către  $\text{CO}_2$  în celulele mucoasei sau va fi transformată în glicogen.

Monogliceridul sintetizat în celula mucoasei intestinale reacționează cu mono- sau digliceridele intracitoplasmatiche, rezultând trigliceride (fig. 327).

Acetil CoA poate, de asemenea, reacționa cu alfa-glicerofosfatul pentru a forma acidul lizofosfatidic, care, la rândul său, se poate combina cu citidina pentru a deveni fosfolipid sau poate pierde fosfatul și deveni un diglicerid. Picăturile de trigliceride nou-formate sunt trecute apoi în reticulul endoplasmatic rugos și aparatul Golgi, unde sunt învelite cu beta-lipoproteine, colesterol și fosfolipide, realizând particule numite chilomicroni, cu un diametru de 0,1—0,5  $\mu\text{m}$ .

Chilomicronii astfel formați vor fi eliminați prin exocitoză la nivelul zonei laterale și bazale a celulelor, în spațiile interstițiale și, de aici, în vasele limfatice. Sărurile biliare conjugate (taurocolatul și glicocolatul) stimulează esterificarea intracelulară a acizilor grași.

În cursul absorbției grăsimilor, fosfolipidele din mucoasa intestinală traversează activ ciclul lor metabolic de sinteză, astfel încât concentrația acestora rămâne constantă, în pofida consumului intens din procesul de formare a chilomicronilor.

După ingestia de  $^{32}\text{P}$  simultan cu un triglicerid, activitatea specifică a fosfolipidelor din mucoasă crește rapid. Maximum de concentrație a  $^{32}\text{P}$  în fosfolipide este atins la patru ore după ingestie, dar diferiții acizi grași sunt încorporați în fosfolipide și trigliceride în proporții diferite. Acidul stearic pătrunde în fosfolipide mai rapid decât acizii palmitic și miristic.

Nu este necesar ca acizii să fie încorporați în fosfolipide ca o etapă intermediară a absorbției.

Sinteza intracelulară de fosfolipide face parte din procesele prin care picăturile de grăsime se înconjură de înveliș.

**Absorbția colesterolului.** Colesterolul, mai ales cel de origine animală, se absoarbe în prezența bilei, acizilor grași și a sucului pancreatic, în cantitate mare; forma de absorbție este de chilomicroni, pe cale limfatică. Absorbția colesterolului diminuează mult la o alimentație cu grăsimi vegetale (ulei de soia), pe baza competitivității sale cu transportul acizilor grași nesaturați.

Colesterolul este absorbit de subiectul uman adult cu un debit de aproximativ 10 ml/kg/24 de ore. La o ingestie de 10—20 de ouă, absorbția de colesterol se dublează.

Studii cu traser radioactiv  $^{14}\text{C}$  au arătat că limita superioară a concentrației colesterolului în circulația limfatică, în caz de ingerare a unei mari cantități din acesta, apare la om la nouă ore după ingestie, în timp ce pic-ul de absorbție a grăsimilor în enterocit este pus în evidență cu trei ore mai devreme (absorbție rapidă cu eliminare lentă în limfă).

Colesterolul din cavitatea intestinală provine din două surse, în afara celei alimentare: secreția biliară, ce aduce la un subiect adult 1—2 g/zi, și colesterolul prezent în celulele mucoase intestinale descumate (în jur de 0,25—0,40 g/zi).

Colesterolul din intestin este amestecat cu săruri biliare, grăsimi și colesterol esterază prezentă în suc pancreatic. Cea mai mare parte din colesterolul esterificat este hidrolizată înainte de a fi încorporată în miceli.

Capacitatea diferită a sterolilor de a forma miceli explică probabil selectivitatea de absorbție a lor; de exemplu, ergosterolul, care este slab absorbit, nu formează miceli la fel de rapid cum face colesterolul. În absența bilei nu se produce absorbția de colesterol. Absorbția simultană de grăsimi exogene nu este neapărat necesară pentru absorbția colesterolului.

Astfel, colesterolul ingerat într-un regim alimentar fără grăsimi poate fi absorbit, probabil, pentru că grăsimile endogene, ce sunt suficiente pentru formarea micelilor, se găsesc permanent prezente în conținutul intestinal.

Așa cum s-a arătat, mare parte sau chiar totalitatea colesterolului esterificat este hidrolizată de colesterol esteraza pancreatică înainte de a fi absorbită. Cu cât esterii colesterolului ingerat sunt hidrolizați mai rapid de către esterază, cu atât ei sunt absorbiți mai rapid.

Esterii de colesterol complet rezistenți la hidroliză sunt absorbiți.

Odată absorbit în celulele mucoase ale duodenului și jejunului superior, colesterolul se amestecă cu fondul comun de colesterol al mucoasei acestora.

Cu  $^{14}\text{C}$  s-a constatat că el rămâne decelabil în fondul comun de colesterol al mucoasei timp de 48—72 de ore, iar declinul activității specifice a fondului comun de colesterol la șobolanul nemâncat arată un ciclu metabolic cu durată de 24 de ore. La subiectul *à jeun*, ciclul metabolic rezultă din transferul neîntrerupt de colesterol intracelular în limfă, din înlocuirea sa continuă prin neosinteză în celulele mucoase și prin absorbția colesterolului din bilă. În fiecare zi, 1—3 g de colesterol de toate proveniențele sunt conduse din tractul intestinal în limfă, iar colesterolul ingerat este diluat în colesterolul circulant.

Cu cât există o fracție mai importantă de colesterol liber, cu atât procesul de esterificare în celule se intensifică, astfel că o cantitate egală sau de 2/3 din colesterolul chilomicronilor limfei este esterificată de acizii grași intracelulari. Absorbția unor steroli ingerați este dependentă de structura lor: cu cât este mai lipoidică, absorbția este mai mare, sau cu cât cantitatea absorbită este mai polarizată și hidrosolubilă, cu atât absorbția este mai redusă. Administrarea de steroli blochează absorbția de colesterol, astfel că în reziduul fecal cantitatea de colesterol eliminat crește, iar cantitatea de colesterol biliar scade.

#### 9.2.5.4. Absorbția vitaminelor

Vitaminele hidrosolubile se absorb ușor, probabil prin pinocitoză, în partea superioară a intestinului subțire, cu excepția vitaminei  $\text{B}_{12}$ , care se absoarbe preponderent în ileon împreună cu factorul intrinsec. La rândul lor, vitaminele liposolubile sunt dependente de absorbția lipidelor și presupun funcția intactă a pancreasului și bilei.

Carotenul și vitamina K, care sunt liposolubile, pot fi absorbite numai când există bilă în intestin. Absorbția lor, ca și a vitaminei E, este facilitată de absorbția simultană de mici cantități de grăsime, probabil pentru că aceste vitamine sunt dizolvate în miceli.

Vitamina A se absoarbe în lipsa bilei. Absorbția vitaminei D este favorizată de grăsime. Derivații sterolici, testosteronul, cortizonul, acetatul de cortizon și corticosterolul nu sunt transportați în limfă după absorbție, ci pătrund în circulație pe calca sângelui portal.

#### 9.2.5.5. Absorbția apei și a electroliților

În intestin este prezentă zilnic o cantitate de aproximativ 2 000 ml de lichid provenit din ingestie, la care se adaugă 7 000 ml reprezentați de secrețiile mucoasei tractului gastro-intestinal și ale glandelor anexe. Cea mai mare parte a acestei cantități (90%) este absorbită, cu excepția a 200 ml eliminați prin materiile fecale (tabelul XXX).

TABELUL XXX

Turnover-ul zilnic al apei în tractul gastro-intestinal (ml)

Ingestie	2 000
Secreții digestive	7 000
— glande salivare	1 500
— stomac	2 500
— bilă	500
— pancreas	1 500
— intestin	1 000
Total intrare	9 000
Absorbție	8 800
— jejun	5 500
— ileon	2 000
— colon	1 300
Eliminare materii fecale	200

Apa traversează pasiv în ambele direcții mucoasa intestinelor subțire și gros în funcție de gradientul osmotic.

$\text{Na}^+$  este transportat pasiv și prin difuziune, înăuntrul sau în afara celulei, în funcție de gradientul de concentrație, dar și activ, în lumenul intestinal, prin pompa ce pare a fi localizată pe pereții laterali și bazali ai celulelor. S-a mai constatat trecerea acestui ion și prin mecanismul „solvent-drag”.

Transportul  $\text{Na}^+$  intestinal este cuplat cu cel al glucozei, prezența acesteia favorizând resorbția  $\text{Na}^+$  și invers, ceea ce constituie baza fiziologică a tratamentului cu soluții de  $\text{NaCl}$  și glucoză în pierderile de apă și sodiu. Osmolaritatea conținutului duodenal poate fi hipertonică sau hipotonică, depinzând de alimentele ingerate, dar, în jejun, osmolaritatea chilului intestinal, indiferent de alimentație, este adusă la nivel plasmatic. În felul acesta, absorbția elementelor obligă și apa să treacă spre interstițiu, conservând osmolaritatea intraluminală.



$K^+$  se secretă în cea mai mare parte prin difuziune. Mișcarea netă a  $K^+$  este proporțională cu gradientul electric dintre sânge și lumenul intestinal. În jejun, diferența de potențial pentru  $K^+$  este de 5 mV (lumenul este negativ față de sânge), în ileon de 25 mV și în colon de 50 mV.

Ca urmare,  $K^+$  va fi din ce în ce mai puternic atras spre segmentele digestive în ordinea enumerată, astfel încât concentrarea sa pe baza difuziunii simple și singulare va fi de 6 mEq/l în jejun, aproximativ 13 mEq/l în ileon și 30 mEq/l în colon. Această distribuție explică de ce scăderea lichidului ileal și a celui colonic în diareele cronice poate duce la hipokaliemie.

$Cl^-$  și  $HCO_3^-$ : în ileon și colon  $Cl^-$  este resorbit activ în raport de 1:1 la schimb cu  $HCO_3^-$ , care tinde să crească alcalinitatea conținutului intestinal.

#### 9.2.5.6. Absorbția mineralelor

În mod obișnuit, între 30 și 80% din calciul alimentar solubil (ionic) este absorbit în funcție nu de concentrația sa în lumen, ci de nevoile momentane ale organismului. Transportul activ al calciului în afara lumenului intestinal are loc în segmentul superior al intestinului subțire, unde poate fi absorbit și prin difuziune pasivă.

În favoarea absorbției intervine energetic 1,25-dihidroxicolecalciferolul (metabolit al vitaminei D), care induce sinteza proteinei ce leagă calciul în celulele mucoasei.

Rata producerii acestui metabolit este crescută când calciul plasmatic este scăzut și redusă când calciul este crescut.

În acest mod, absorbția Ca este ajustată la necesitățile organismului. Transportul Ca este favorizat și de alte substanțe (lactoza, proteine) și inhibat de fosfați și oxalați din cauză că acești ioni formează săruri insolubile cu Ca.

Absorbția magneziului este și ea dependentă de prezența proteinelor.

**Absorbția fierului:** din cantitatea totală de Fe ingerat se absorb 3—5%. Fe alimentar se găsește sub formă trivalentă, iar pentru a fi absorbit el este redus în stomac (în prezența HCl) în Fe bivalent. Acidul ascorbic și alte substanțe reductoare facilitează această conversie. Alt factor modulator este acidul fitic din cereale, care frânează absorbția Fe, întrucât formează compuși insolubili cu acesta (fitați), la fel fosfații și oxalații. Sucul pancreatic inhibă, de asemenea, absorbția fierului.

Fe se absoarbe activ îndeosebi în segmentele duodenal și jejunal ale intestinului (fig. 328). Cea mai mare parte din Fe se transformă prin legarea în celulele intestinale de o proteină, apoferritină, formându-se cuplul numit ferritină, prezentă în toate țesuturile. Molecula de ferritină poate conține 4000 de atomi de Fe și reprezintă forma principală de depozit al Fe în țesuturi, alături de hemosiderină, o proteină granulară complexă. În plasmă, Fe se află și sub formă legată de beta<sub>2</sub>-globulină, numită transferină sau siderofilină.

În organism Fe se găsește în cantitate de 70% în hemoglobină, 3% în mioglobină și restul în ferritină, acesta din urmă în echilibru cu Fe plasmatic.

Pierderile de Fe din organism se datoresc eliminării Fe odată cu descuamarea celulelor epiteliale intestinale la sfârșitul ciclului lor de viață și trecerii acestuia în materiile fecale.

În încărcarea cu Fe, depozitarea acestuia crește și absorbția scade, mucoasa având capacitatea de a se proteja față de ingestia crescută de Fe prin scăderea transportului.

#### 9.2.5.7. Absorbția sărurilor biliare

În porțiunea superioară a intestinului subțire, sărurile biliare nu sunt absorbite, ele fiind necesare digestiei și absorbției grăsimilor în părțile superioară și mijlocie ale intestinului. În schimb, ele vor fi absorbite în ileonul distal înainte de trecerea chimului în colon.

Absorbția sărurilor biliare se face prin mecanisme active și este mediata de transportori.

După absorbție, sărurile biliare sunt resecretate în bilă de către ficat și returnate în duoden (circuitul entero-hepato-enteric). Ocazional, o parte din sărurile biliare neabsorbite este evacuată în colon, unde poate determina stări diareice datorită efectului iritant pe care acestea îl au asupra mucoasei (efect de detergent).

#### 9.2.5.8. Absorbția și excreția prin colon

Colonul primește în fiecare zi 400—500 ml de chim din ileon. Lichidul recoltat prin ileostomie este aproximativ izotonic și conține apă,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$ ,  $Ca^{2+}$ . Ionul bicarbonic determină pH-ul alcalin al lichidului din intestinul gros.

Colonul absoarbe un volum net de apă de 300—400 ml/24 de ore, o cantitate cu mult mai puțin importantă decât cea transportată de către

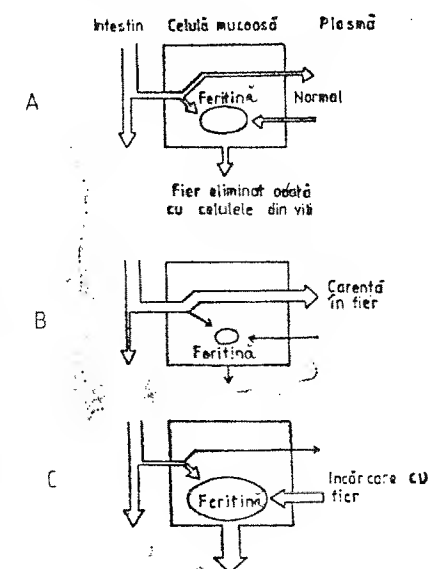


Fig. 328. A: Controlul absorbției fierului în celulele mucoasei intestinale. Grosimea săgeților este proporțională cu conținutul în fier al fiecărei căi parcurse. B: Depozitul de ferritină scade în carența de fier, în timp ce cantitatea absorbită în sânge crește. C: Cantitatea de ferritină în celulele mucoasei intestinale este crescută în încărcarea cu fier, ceea ce determină absorbția scăzută a fierului.

intestinul subțire (8 000 ml/zi), iar prin materiile fecale se elimină 200 ml apă/zi.

Capacitatea maximă de absorbție a colonului este de 2 450 ml în 24 de ore.

Osmolaritatea lichidului rămâne neschimbată la trecerea prin colon, dar există o absorbție activă de  $\text{Na}^+$ , având un debit de 0,28 mEq/min, și o absorbție de clor, având un debit de 0,39 mEq/min. Mucoasa secretă în schimb  $\text{K}^+$ , cu un debit de 0,031 mEq/min, și bicarbonat, cu un debit de 0,18 mEq/min.

Se constată că toate fluxurile sunt mai importante în partea stângă decât în partea dreaptă a colonului. O cantitate de apă egală cu 0,3% din apa totală corporală este conținută în colon în fiecare moment, iar pierderile cotidiene uzuale de 5—10 mEq de sodiu și de 6—20 mEq de potasiu sunt neglijabile în bilanțul de săruri ale organismului.

Capacitatea absorbtivă a colonului este folosită pentru administrarea unor medicamente, îndeosebi la copii; sunt astfel absorbite rapid anestezicele, sedativele, tranchilizantele și steroizii.

**Aldosteronul și sodiul fecal.** Excreția fecală de sodiu la omul normal poate fi cercetată experimental prin creșterea volumului extracelular cu ajutorul perfuziei intravenoase a unei soluții izotonice de NaCl. Se constată că secreția de aldosteron din suprarenale diminuează, iar excreția fecală de Na crește. Un efect invers apare după depleția de sodiu; secreția de aldosteron crește, iar sodiul fecal diminuează.

La om, contribuția colonului la bilanțul energetic general prin absorbția substanțelor nutritive este slabă (absorbția glucozei și aminoacizilor este discutabilă). Se menționează, în schimb, că nutrimentele sintetizate de flora colonului sunt absorbite (riboflavina, acidul nicotinic, biotina, acidul folic). Aceasta face ca timpul de protrombină la nou-născuți să fie adesea alungit în primele zile de viață, când flora intestinală normală care aduce mai târziu vitamina K nu este încă funcțională.

#### 9.2.5.9. Alte căi de absorbție ale organismului

La nivelul tubului digestiv există și alte regiuni, în afara intestinului subțire, unde capacitatea de absorbție este maximă și care prezintă proprietăți absorbitive, dar de mică intensitate.

Astfel, prin mucoasa cavității bucale pot pătrunde o serie de substanțe medicamentoase, ca, de exemplu: nitroglicerina, constituind chiar calea de elecție în administrarea terapeutică, sau substanțe toxice (săruri ale acidului cianhidric).

La nivelul stomacului, celulele mucoasei gastrice au o structură necorespunzătoare funcției de absorbție, totuși trec apa, unii electroliți, unele substanțe liposolubile. Trecerea apei se face în ambele direcții, fenomen care la acest etaj digestiv nu se realizează pe bază de gradienti osmotici, dovadă fiind faptul că soluțiile hiper- și hipotonice se evacuează din stomac înainte de izotonizare.

Prin mucoasa gastrică difuzează mai ușor soluțiile liposolubile. Un exemplu caracteristic în această privință îl constituie etanolul, a cărui

absorbție este direct proporțională cu concentrația. Se absorb, de asemenea, acizii și bazele organice, sub formă neionizată și liposolubilă, de exemplu, acizii: acetilsalicilic, acetie, propionic, butiric.

Unele medicamente trec prin mucoasa stomacului mai rapid (de exemplu, cofeina) sau mai lent (de exemplu, barbitalul), în funcție de solubilitatea în lipide.

În căile biliare este prezentă absorbția apei și parțial a pigmentilor și sărurilor biliare, iar prin mucoasa rectală se face trecerea unor substanțe medicamentoase administrate sub formă de clisme sau supozitoare.

Într-un sens mai larg, absorbția se realizează și pe căi nedigestive. Astfel, sunt cunoscute: absorbția peritoneală (experimental, anestezice), prin mucoasa conjunctivală (medicamente ca: atropina, adrenalina, pilocarpina), prin căile respiratorii (aerosoli), prin mucoasa vaginală (medicamente sub formă de ovule), absorbția cutanată [pătrunderea de substanțe volatile (de exemplu, salicilatul de Na) sau substanțe solvite în grăsimi (de exemplu, unguente mercuriale), precum și prin căile subcutanată și intramusculară.

## 10. METABOLISMUL INTERMEDIAR ȘI ENERGETIC

Majoritatea alimentelor ingerate, prelucrate și degradate la nivel gastro-intestinal până la stadiul de nutrimente asimilabile, este absorbită și transportată pe cale sanguină la nivelul țesuturilor și organelor, pentru a asigura substratul energetic al diverselor manifestări vitale.

Înainte de a ajunge la țesuturile beneficiare, acestea suferă importante transformări la nivelul ficatului.

### 10.1. FUNCȚIILE METABOLICE ALE FICATULUI

În afara funcțiilor sale de rezervor sanguin și de organ secretor de bilă necesară digestiei intestinale, ficatul deține un rol determinant în realizarea proceselor metabolice de sinteză, degradare sau stocare a substanțelor organice și anorganice absorbite de la nivelul intestinal. El reține, metabolizează sau sintetizează numeroase substanțe utile reacțiilor biochimice locale și generale, transferând substrat și energie de la un sistem metabolic la altul, pentru a asigura normalitatea unor constante ale mediului intern și adaptarea acestora la necesitățile variabile ale organismului. Îndeplinind rolul unui veritabil laborator central, ficatul intervine atât în metabolismul hidrocarbonatelor, lipidelor și proteinelor, cât și în neutralizarea substanțelor toxice de origine endogenă sau exogenă.

**Metabolismul hidrocarbonatelor** este influențat pe mai multe căi la nivel hepatic, începând cu depunerea glicogenului și conversia galactozei și fructozei în glucoză și sfârșind cu gluconeogeneza și formarea diversilor compuși de metabolism intermediar. Ficatul este deosebit de important pentru menținerea concentrației normale a glucozei sanguine. Depunerea glucozei sub formă de glicogen în ficat asigură atât îndepărtarea excesului de glucoză din sânge, cât și restabilirea echilibrului glicemic când concentrația acesteia scade sub valorile normale. Ficatul îndeplinește astfel rolul unui adevărat sistem tampon al echilibrului glicemic. Gluconeogeneza hepatică este, de asemenea, implicată în menținerea concentrației normale a glucozei din sânge. Ea devine eficientă numai când conținutul în glucoză al sângelui începe să coboare sub valorile normale. În aceste cazuri, o parte din aminoacizii circulanți se convertește în glucoză, în vederea restabilirii echilibrului glicemic.

**Metabolismul lipidelor** deși are loc în aproape toate celulele corpului uman, unele aspecte particulare apar mai ales în ficat. Specifice funcțiilor hepatice sunt ritmul foarte ridicat al beta-oxidării acizilor grași

și sinteza unor mari cantități de colesterol, fosfolipide și lipoproteine, precum și conversia hidrocarbonatelor și proteinelor în grăsimi.

Pentru a elibera energie, grăsimile neutre sunt mai întâi scindate în glicerol și acizi grași, care, la rândul lor, vor fi transformați prin beta-oxidare în acid acetoacetic și acetil coenzima A. Aceasta intră în ciclul acizilor tricarboxilici, eliberând mari cantități de energie. Beta-oxidarea este deosebit de intensă și rapidă în ficat. La rândul său, colesterolul sintetizat la nivel hepatic este convertit în proporție de 80% în săruri biliare și secretat în bilă. Fosfolipidele sunt, de asemenea, sintetizate în ficat și transportate de către lipoproteine pe cale sanguină, ca și restul de colesterol, la diversele țesuturi și organe. Atât fosfolipidele, cât și colesterolul sunt utilizate la nivelul celular, intrând în structura membranelor, organitelor și substanțelor chimice care asigură funcțiile celulare. Grăsimile sintetizate la nivel hepatic din hidrocarbonate sunt preluate și transportate pentru a fi depozitate în țesutul adipos, în vederea utilizării lor ulterioare.

Metabolismul proteinelor este și mai dependent de participarea ficatului decât cel al hidrocarbonatelor și lipidelor. Dacă unele procese de metabolizare a glucidelor și lipidelor la nivel hepatic pot lipsi, supraviețuirea nu este posibilă fără participarea ficatului la asigurarea metabolismului proteic. Principalele funcții ale ficatului în metabolizarea proteinelor sunt: dezaminarea aminoacizilor, transformarea amoniacului în uree, sinteza proteinelor plasmatică și interconversia dintre anumiți aminoacizi și alți produși de metabolism intermediar.

Dezaminarea aminoacizilor este necesară înainte ca aceștia să fie folosiți în scop energetic sau convertiți în hidrocarbonate și lipide. Pe de altă parte, ficatul îndepărtează amoniacul toxic din umorile organismului. Insuficiența funcției ureogene a ficatului determină fenomenele de intoxicație nervoasă progresivă caracteristice comei hepatice. Pe de altă parte, toate proteinele plasmatică, cu excepția unei mici părți de gamma-globuline, sunt sintetizate la nivelul celulelor hepatice. Aproximativ 90% din proteinele existente în plasmă sunt de origine hepatică. Excepție fac doar anticorpii formați la nivelul țesutului limfatic. Cantitatea de proteine plasmatică sintetizată zilnic de celulele hepatice variază între 15 și 50 g. Pierderile mari de proteine sunt urmate de mitoza rapidă a celulelor hepatice și de intensificarea sintezei proteice, în vederea restabilirii concentrației plasmatică normale. Ficatul posedă o mare capacitate de a sintetiza aminoacizii neesențiali din cetoacizi prin transaminare și, invers, pentru a asigura formarea de glucide din proteine.

Dintre celelalte funcții hepatice cu consecințe metabolice și funcționale generale, fac parte depozitarea vitaminelor A, D și B<sub>12</sub>, stocarea ficatului sub formă combinată cu apoferritină hepatică, sinteza principalilor factori de coagulare a sângelui, precum și inactivarea sau excreția pe cale biliară a unor hormoni, droguri și substanțe toxice. Rolul ficatului în sinteza pigmentilor și sărurilor biliare a fost prezentat la capitolul de fiziologie a digestiei intestinale.

## 10.2. REAȚII ENERGOGENE CELULARE

La baza tuturor formelor de activitate a materiei vii stau procese metabolice de transformare și degradare a principiilor alimentare (glucide, lipide, proteine), în vederea eliberării energiei lor potențiale și utilizării în scop energetic, plastic sau funcțional. Ajunse la nivel celular sub formă de monozaharide (glucoză, fructoză și galactoză), acizi grași și aminoacizi, acestea sunt oxidate în prezența oxigenului, eliberând mari cantități de energie liberă și stocată în legăturile macroergice ale ATP. Acesta este un nucleotid compus din adenină, riboză și trei radicali fosfat. Ultimii doi radicali sunt uniți cu restul moleculei prin legături fosfat înalt energetice (fig. 329).

Fiecare din aceste legături conține aproximativ 7 300—8 000 de calorii/mol de ATP în condiții standard și 12 000 de calorii în condiții fiziologice, ceea ce reprezintă mult mai mult decât energia stocată în orice alt compus organic. Cum legăturile fosfat înalt energetice ale ATP sunt foarte labile, scindarea lor în ADP și acid fosforic se realizează instantaneu, ori de câte ori nevoile energetice celulare o impun. ADP rezultat se recombina ulterior cu acidul fosforic, în prezența energiei nou-formate în celulă, pentru a reface ATP și relua ciclul reacțiilor energogene celulare. Pentru acest motiv, ATP a fost denumit „moneda energetică curentă” a celulei, capabilă de scindare și refacere continuă, cu rol de principal carburant celular. Când combustia principiilor alimentare are loc în afara organismului, în prezența oxigenului pur, energia potențială a acestora se eliberează numai sub formă de energie calorică. În condițiile organismelor vii, reacțiile oxidative celulare se produc la nivelul mitocondrial sub influența unor enzime specifice, dând naștere la mari cantități de ATP și căldură. Energia calorică liberă rezultată din degradarea principiilor alimentare sau scindarea ATP se exprimă în calorii pe mol și grame de substanță. De exemplu, unitatea de energie eliberată în urma oxidării unui mol de glucoză (180 g glucoză) este de 686 de calorii. Transferul energiei din substanțele alimentare în ATP se realizează prin reacții cuplate de oxido-reducere și fosforilare oxidativă cu randament de 30—40%, restul de 50—60% din energie transformându-se în căldură. Așadar, numai o fracție din energia chimică potențială a nutriențelor se depune în legăturile fosfatice ale ATP.

Prezența oxigenului crește considerabil randamentul reacțiilor oxido-reductoare formatoare de ATP. Ca principal depozitar intracelular de energie, ATP se formează în cantități mici (sub 65%) sub influența enzimelor glicolitice din citoplasmă, fără participarea oxigenului. Cea mai mare parte se sin-

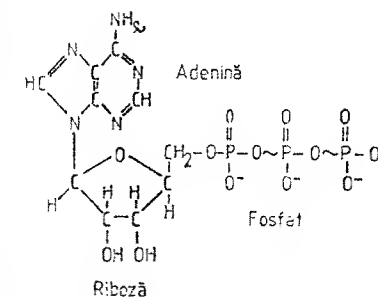


Fig. 329. Structura chimică a ATP.



Fosfocreatina participă la transportul interșanjabil de energie, cu ATP. Când cantități disponibile de ATP se găsesc în celulă, o parte din energia acestuia este utilizată la sinteza fosfocreatinei, ca depozitar energetic. Când ATP este utilizat în exces, energia din fosfocreatină este transferată rapid la ATP și, de la acesta, către sistemele funcționale ale celulei. Astfel, se asigură concentrația aproape constantă a ATP câtă vreme celula dispune de cantități suficiente de fosfocreatină ca depozitar al energiei celulare de rezervă. ATP împreună cu fosfocreatina formează un veritabil sistem „tampon” indispensabil asigurării nevoilor variabile de energie ale țesuturilor și organelor. În felul acesta, ATP poate oferi energia necesară sintezei și creșterii, contracției musculare, secrețiilor glandulare, conducerii nervoase, absorbției active și altor activități celulare.

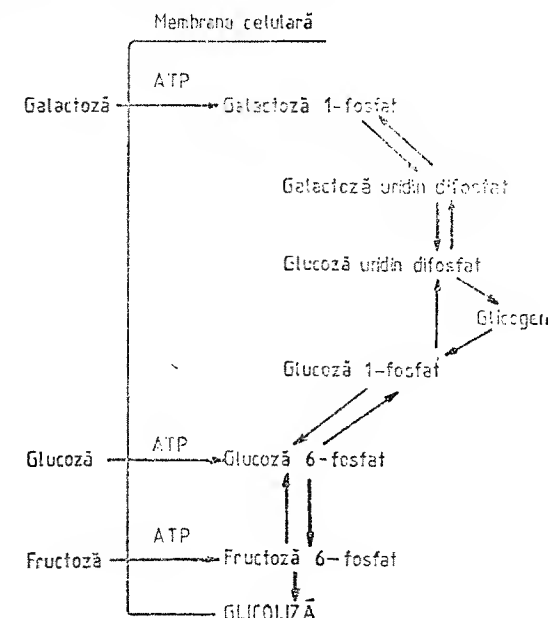
### 10.3. METABOLISMUL HIDROCARBONATELOR

Înainte de a ajunge la stadiul de produși finali furnizori de energie la nivel celular, nutrimentele suferă o serie de transformări enzimatice. În cazul monozaharidelor reprezentate de glucoză, fructoză și galactoză, ultimele două monozaharide sunt rapid convertite în glucoză după resorbția intestinală, așa încât doar mici cantități de fructoză și galactoză pot fi găsite în sângele circulant. Glucoza devine astfel cale comună finală de transport și utilizare a glucidelor la nivel celular. Ea reprezintă aproximativ 90—95% din monozaharidele sanguine. Fructoza este mai întâi fosforilată și apoi convertită în glucoză atât în timpul difuziunii activate intestinale, cât și la nivel hepatic. Galactoză este, de asemenea, supusă conversiunii hepatice până la stadiul de glucoză 6-fosfat (fig. 331).

Sub influența glucozo 6-fosfatazei hepatice, glucoza 6-fosfat se poate transforma aproape integral în glucoză. Concentrația în sânge este de 80—100 mg/dl, din care 2/3 în plasmă și 1/3 în hematii. Lichidele intra- și extracelulare prezintă concentrații asemănătoare. Raportată la volumul diverselor spații lichidiene, glucoza în organismul uman se găsește în cantitate totală de 50—55 g. În afară de glucoză, o mare parte din glucide se găsește sub formă de glicogen, în ficat și mușchi. Ca produs de polimerizare a glucozei, acesta deține cam 5—8% din greutatea ficatului și 1—3% din greutatea mușchilor, însumând 350—400 g. Conversia glucozei în granule de glicogen hepatic și muscular se realizează sub influența unor enzime specifice glicogenezei, care o transformă rând pe rând în glucoză 6-fosfat, glucoză 1-fosfat, glucoză uridin difosfat și glicogen. Cantități mici de glicogen se găsesc în aproape toate țesuturile. Glicogenul hepatic și muscular nu face parte însă din structura celulară, ci constituie forma de depozitare și rezervă a glucozei, ușor eliberabilă mai ales în cazul celei de origine hepatică.

Glicogenoliza și refacerea glucozei se realizează pe calea inversă a sintezei glicogenului. Acesta este depolimerizat prin fosforilare, catalizată

Fig. 331. Interconversia monozaharidelor în celulele hepatice.



de o fosforilază activată de către adrenalină sau glucagon. Într-un prim moment, cei doi hormoni hiperglicemianți stimulează adenilat ciclaza membranară și sinteza de cAMP, care, la rândul său, transformă fosforilaza inactivă în forma activă, glicogenolitică. Spre deosebire de adrenalină, care activează glicogenoliza atât hepatică, cât și musculară, glucagonul stimulează numai glicogenoliza hepatică.

La rândul său, transportul în celulă al glucozei în vederea folosirii sale ca substrat energetic nu se realizează prin simplă difuziune membranară. Având o greutate moleculară de 180 daltoni, glucoza trece în interiorul celulelor numai prin difuziune activată. Insulina facilitează transportul membranar atât al glucozei, cât și al celorlalte monozaharide la nivelul tuturor celulelor. După intrarea în celulă, glucoza se combină cu un radical fosfat sub influența hexokinazei, dând naștere glucozo 6-fosfatului, ca prim factor al reacțiilor de glicogeneză (fig. 332). Eliberarea energiei din molecula de glucoză și preluarea ei de către legăturile macroergice ale ATP se realizează în cazul glicolizei în trepte cu ajutorul enzimelor glicolitice.

#### 10.3.1. CAILE DE CATABOLIZARE A GLUCOZEI

Glicoliza, denumită și calea Embden-Meyerhof, constă în transformarea moleculei de glucoză în două molecule de acid piruvic, ca urmare a 10 trepte succesive de reacții chimice (fig. 333).



Fosfocreatina participă la transportul interșanjabil de energie, cu ATP. Când cantități disponibile de ATP se găsesc în celulă, o parte din energia acestuia este utilizată la sinteza fosfocreatinei, ca depozitar energetic. Când ATP este utilizat în exces, energia din fosfocreatină este transferată rapid la ATP și, de la acesta, către sistemele funcționale ale celulei. Astfel, se asigură concentrația aproape constantă a ATP câtă vreme celula dispune de cantități suficiente de fosfocreatină ca depozitar al energiei celulare de rezervă. ATP împreună cu fosfocreatina formează un veritabil sistem „tampon” indispensabil asigurării nevoilor variabile de energie ale țesuturilor și organelor. În felul acesta, ATP poate oferi energia necesară sintezei și creșterii, contracției musculare, secrețiilor glandulare, conducerii nervoase, absorbției active și altor activități celulare.

### 10.3. METABOLISMUL HIDROCARBONATELOR

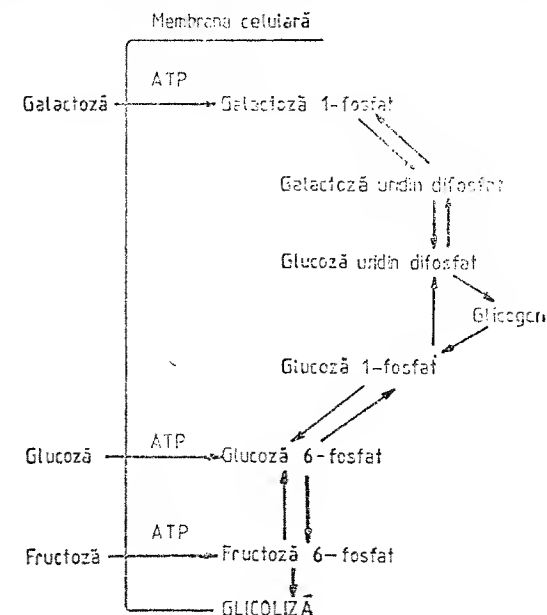
Înainte de a ajunge la stadiul de produși finali furnizori de energie la nivel celular, nutrimentele suferă o serie de transformări enzimatice.

În cazul monozaharidelor reprezentate de glucoză, fructoză și galactoză, ultimele două monozaharide sunt rapid convertite în glucoză după resorbția intestinală, așa încât doar mici cantități de fructoză și galactoză pot fi găsite în sângele circulant. Glucoza devine astfel cale comună finală de transport și utilizare a glucidelor la nivel celular. Ea reprezintă aproximativ 90—95% din monozaharidele sanguine. Fructoza este mai întâi fosforilată și apoi convertită în glucoză atât în timpul difuziunii activate intestinale, cât și la nivel hepatic. Galactoză este, de asemenea, supusă conversiunii hepatice până la stadiul de glucoză 6-fosfat (fig. 331).

Sub influența glucozo 6-fosfatazei hepatice, glucoza 6-fosfat se poate transforma aproape integral în glucoză. Concentrația în sânge este de 80—100 mg/dl, din care 2/3 în plasmă și 1/3 în hematii. Lichidele intra- și extracelulare prezintă concentrații asemănătoare. Raportată la volumul diverselor spații lichidiene, glucoza în organismul uman se găsește în cantitate totală de 50—55 g. În afară de glucoză, o mare parte din glucide se găsește sub formă de glicogen, în ficat și mușchi. Ca produs de polimerizare a glucozei, acesta deține cam 5—8% din greutatea ficatului și 1—3% din greutatea mușchilor, însumând 350—400 g. Conversia glucozei în granule de glicogen hepatic și muscular se realizează sub influența unor enzime specifice glicogenezei, care o transformă rând pe rând în glucoză 6-fosfat, glucoză 1-fosfat, glucoză uridin difosfat și glicogen. Cantități mici de glicogen se găsesc în aproape toate țesuturile. Glicogenul hepatic și muscular nu face parte însă din structura celulară, ci constituie forma de depozitare și rezervă a glucozei, ușor eliberabilă mai ales în cazul celei de origine hepatică.

Glicogenoliza și refacerea glucozei se realizează pe calea inversă a sintezei glicogenului. Acesta este depolimerizat prin fosforilare, catalizată

Fig. 331. Interconversia monozaharidelor în celulele hepatice.



de o fosforilază activată de către adrenalină sau glucagon. Într-un prim moment, cei doi hormoni hiperglicemianți stimulează adenilat ciclaza membranară și sinteza de cAMP, care, la rândul său, transformă fosforilaza inactivă în forma activă, glicogenolitică. Spre deosebire de adrenalină, care activează glicogenoliza atât hepatică, cât și musculară, glucagonul stimulează numai glicogenoliza hepatică.

La rândul său, transportul în celulă al glucozei în vederea folosirii sale ca substrat energetic nu se realizează prin simplă difuziune membranară. Având o greutate moleculară de 180 daltoni, glucoza trece în interiorul celulelor numai prin difuziune activată. Insulina facilitează transportul membranar atât al glucozei, cât și al celorlalte monozaharide la nivelul tuturor celulelor. După intrarea în celulă, glucoza se combină cu un radical fosfat sub influența hexokinazei, dând naștere glucozo 6-fosfatului, ca prim factor al reacțiilor de glicogenoză (fig. 332). Eliberarea energiei din molecula de glucoză și preluarea ei de către legăturile macroergice ale ATP se realizează în cazul glicolizei în trepte cu ajutorul enzimelor glicolitice.

#### 10.3.1. CAILE DE CATABOLIZARE A GLUCOZEI

Glicoliza, denumită și calea Embden-Meyerhof, constă în transformarea moleculei de glucoză în două molecule de acid piruvic, ca urmare a 10 trepte succesive de reacții chimice (fig. 333).

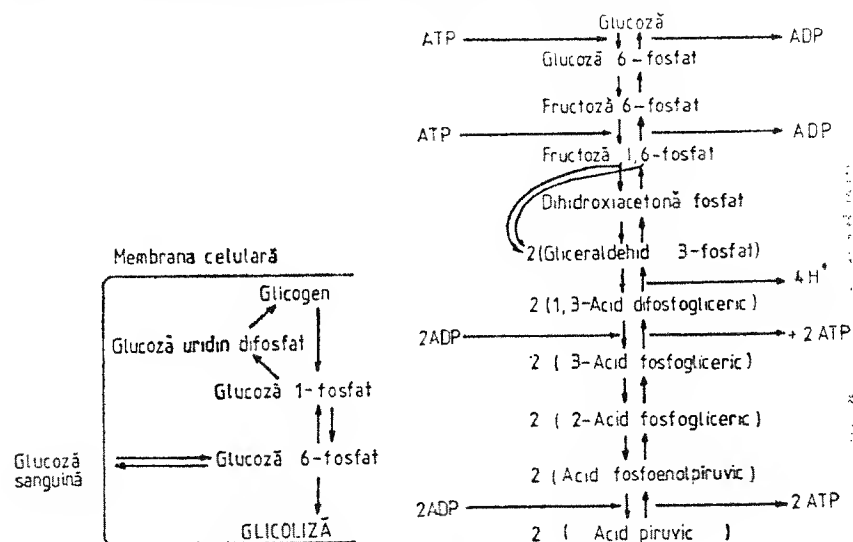


Fig. 332. Secvența reacțiilor glicogenezei și glicogenolizei.

Fig. 333. Secvența reacțiilor chimice ale glicolizei.

Fiecare treaptă este catalizată de cel puțin o enzimă specifică. Randamentul energetic al glicolizei este redus, soldându-se cu formarea a numai patru molecule de ATP, din care două sunt consumate pentru fosforilarea inițială a glucozei. În felul acesta, câștigul net al întregului proces de glicoliză este de două molecule de ATP. Concomitent, glicoliza realizează eliberarea a patru atomi de hidrogen, ce vor fi oxidați ulterior cu degajare de energie și formare de ATP.

**Formarea acetil coenzimei A.** Treapta următoare în procesul de degradare a glucozei este reprezentată de transportul celor două molecule de acid piruvic rezultate din glicoliza citoplasmatică în matricea mitocondriei și combinarea lor cu două molecule de coenzima A (un derivat al acidului pantotenic), formându-se astfel două molecule de acetil coenzima A (AcCoA).

În această reacție se eliberează două molecule de  $\text{CO}_2$  și patru atomi de hidrogen, care vor fi oxidați împreună cu alți atomi de hidrogen generați în etapa următoare în cadrul ciclului de sinteză a citratului, proces de oxidare care va sta la baza obținerii energiei necesare formării ATP.

**Ciclul de sinteză a acidului citric:** În această etapă, numită și ciclul acizilor tricarboxilici sau ciclul Krebs, are loc combinarea acetil coenzimei A cu acidul oxaloacetic pentru a forma acidul citric. Radicalul acetil (Ac) al AcCoA devine parte integrantă a acidului citric, iar coenzima (CoA) eliberată se unește în mod repetat cu noi molecule acetilice ale acidului piruvic, contribuind astfel la refacerea unor mari cantități de

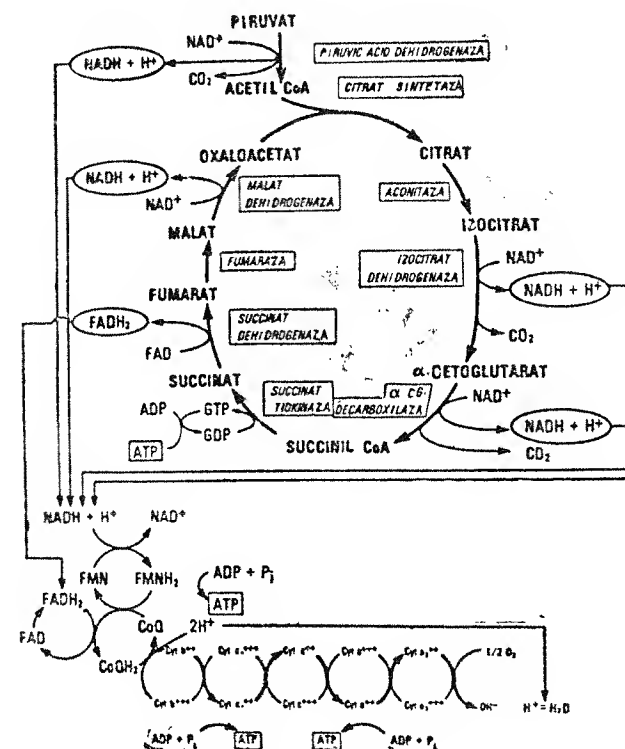


Fig. 334. Căile de sinteză a citratului și lanțul transportor de electroni.

AcCoA. În cursul etapelor succesive ale ciclului Krebs din fiecare moleculă de glucoză metabolizată se formează două molecule de AcCoA, care intră în ciclu împreună cu șase molecule de apă, rezultând apoi, prin degradare, patru molecule de  $\text{CO}_2$ , 16 atomi de hidrogen și două molecule de CoA.

De notat că în cursul reacțiilor chimice limitate la ciclul Krebs, energia eliberată constă în formarea a două molecule de ATP în momentul trecerii acidului alfa-cetoglutaric în acid succinic.

Numărul total al atomilor de hidrogen rezultați din etapele premergătoare ciclului Krebs și din ciclul Krebs însuși este de 24 (patru atomi în timpul glicolizei, patru atomi în cursul formării AcCoA din acid piruvic și 16 atomi în cadrul ciclului acidului citric) (fig. 334).

Eliberați în pachete de câte doi în prezența unor catalizatori reprezentați de protein-enzime specifice, numite dehidrogenaze, apoi preluați de către o substanță carrier, respectiv NAD (nicotinamid-adenin dinucleo-

tid, un derivat al vitaminei niacinice), atomii de hidrogen vor fi introduși în reacțiile chimice oxidative formatoare, în continuare, ale unor mari cantități de ATP. Excepție fac patru atomi de hidrogen din ciclul Krebs (obținuți la trecerea acidului succinic în acid fumaric) și care intră direct în procesele oxidative fără intervenția NAD.

Aproximativ 90% din ATP total rezultat din metabolismul glucozei se formează în cursul oxidării atomilor de hidrogen eliberați în etapele anterioare. Oxidarea hidrogenului este realizată de o serie de reacții catalizate enzimatic în mitocondrii, care disociază fiecare atom de hidrogen în ionul (protonul) respectiv și un electron. În prezența electronilor, oxigenul dizolvat în lichidul mitocondrial este activat și transformat în ioni hidroxil, care se combină cu un ion de hidrogen formând apa.

În cursul acestor reacții oxidative se eliberează mari cantități de energie pentru a forma ATP. Ansamblul lor poartă numele de fosforilare oxidativă.

Fosforilarea oxidativă se realizează printr-un mecanism chimio-osmotic mitocondrial de ionizare a atomilor de hidrogen îndepărtați de pe substraturile alimentare și de activarea lanțului transportor de electroni de la nivelul membranei interne a creștelor mitocondriale. Lanțul transportor este reprezentat de către o serie de receptori de electroni, care pot fi reduși sau oxidați prin acceptarea sau cedarea electronilor respectivi. Din această categorie fac parte flavoproteinele (FAD, FMN), ubiquinona (coenzima Q) și citocromii. Fiecare electron este deplasat de la un acceptor la altul până ajunge la citocromul  $A_3$ , care poartă numele și de citocrom oxidază, datorită capacității sale de a se autooxida și ceda doi electroni în vederea activării oxigenului și formării de apă.

În cursul transportului de electroni, ionii (protonii) de hidrogen sunt pompați în exteriorul membranei interne a creștelor mitocondriale, determinând creșterea atât a gradientului de concentrație între citosol și

matrice, cât și a gradientului electric membranar. Ca urmare a forței combinate a celor două gradientele membranare, ionii de hidrogen traversează membrana internă prin intermediul unei ATPaze, revenind la nivelul matricei mitocondriale. Energia derivată din fluxul ionilor de hidrogen este utilizată la combinarea ADP cu fosfatul anorganic și formarea de ATP cu ajutorul unei ATP sintetaze. Mecanismul electro-chimic al fosforilării oxidative este ilustrat în fig. 335.

La baza sa stă creșterea gradientelor electric și de concentrație a protonilor de hidrogen, determinată de transferul de electroni. ATP este generat când protonii revin în matricea

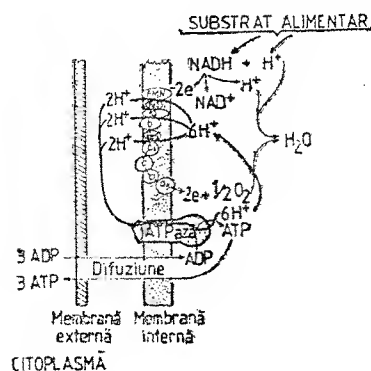


Fig. 335. Mecanismul chimio-osmotic al fosforilării oxidative (după Mitchell).

mitocondrială, reducând gradientul electro-chimic membranar. Pentru fiecare doi electroni care străbat lanțul transportor, realizând activarea unui atom de oxigen, se formează trei molecule de ATP. Odată sintetizat, ATP este transferat din mitocondrie în citoplasmă prin difuziune și utilizat în funcție de necesitățile celulare. După scindare, ADP citoplasmatic este transferat prin difuziune în matricea mitocondrială, pentru a fi reconvertit în ATP.

Analizând, în rezumat, momentele formării moleculelor de ATP dintr-o moleculă de glucoză, rezultă în ordine următoarele secvențe generatoare:

- în timpul glicolizei se formează 4 molecule de ATP, din care rămân cu valoare netă numai 2 molecule de ATP (celelalte 2 fiind cheluite în procesul inițial de fosforilare a glucozei din cursul glicolizei);
- ciclul Krebs produce la rândul său 2 molecule de ATP;
- oxidarea a 20 de atomi de hidrogen dintr-un total de 24 rezultă din glicoliză și ciclul Krebs eliberează, în cursul fosforilării oxidative, 3 molecule de ATP pentru câte 2 atomi de hidrogen metabolizați, ceea ce înseamnă un total de 30 de molecule ATP;

d) restul de 4 atomi de hidrogen, care trec direct în procesul de oxidare, generează 2 molecule de ATP pentru fiecare 2 atomi de hidrogen oxidați (total 4 molecule de ATP).

Însumând energia rezultată din degradarea fiecărei molecule de glucoză până la stadiul de bioxid de carbon și apă, se constată că randamentul net al acesteia este de 38 de molecule de ATP (2 molecule din glicoliză și 36 de molecule din reacțiile oxido-reductoare mitocondriale). În lipsa oxigenului, fosforilarea oxidativă nu poate avea loc din cauză că acidul piruvic este convertit în acid lactic. Acesta poate fi însă reconvertit în prezența oxigenului în acid piruvic la nivelul ficatului și mușchiului cardiac, pentru a servi apoi ca sursă energetică.

### 10.3.2. CALEA FOSFOGLUCONAT

Calea fosfogluconatului reprezintă cea de a doua cale importantă de degradare și oxidare a glucozei. Aceasta este responsabilă de aproximativ 30% din metabolizarea glucozei în ficat și celulele lipidice. Chiar de la primele etape degradative, glucoza eliberează o moleculă de  $\text{CO}_2$  și 4 atomi de hidrogen, cu formarea unui zahăr cu 5 carboni, D-ribuloza. Diversii produși intermediari ai acesteia refac doar 5 din cele 6 molecule de glucoză intrate inițial în reacție. O moleculă de glucoză este metabolizată în timpul fiecărui ciclu al căii fosfogluconat. În decursul câtorva cicluri, toată glucoza poate fi convertită în  $\text{CO}_2$  și hidrogen, care, intrând în reacțiile de fosforilare oxidativă, va contribui la sinteza de ATP sau de lipide. Folosirea atomilor de hidrogen eliberați în timpul ciclului fosfogluconat la sinteza de lipide necesită combinarea acestora cu  $\text{NADP}^+$  și nu cu NAD, ca în calea glicolitică. Radicalul fosfat al  $\text{NADP}^+$  este esențial, întrucât numai legătura cu acesta a hidrogenului sub formă de

NADPH poate servi la sinteza grăsimilor din hidrocarbonate. Când glicoliza este neînsemnată din cauza inactivității celulare, calea fosfogluconat continuă să rămână activă, mai ales în ficat, pentru a degrada și converti glucoza cu participarea NADPH și lanțuri de acizi grași.

**Conversia glucozei în glicogen sau grăsimi.** Glucoza neutilizată imediat în scop energetic este depusă în celule sub formă de glicogen sau convertită în grăsimi. Depunerea preferențială de glicogen este limitată la stocul necesar organismului pentru 12—24 de ore. După saturarea celulelor hepatice și musculare cu glicogen, surplusul de glucoză este convertit în lipide depuse în celulele grasoase.

### 10.3.3. GLUCONEOGENEZA

Când rezervele de glucoză ale organismului scad sub nivelul normal, cantități suficiente pot fi formate din aminoacizi și glicerol prin procesul de gluconeogeneză. Aproximativ 60% din aminoacizii existenți în proteinele tisulare pot fi ușor convertiți în hidrocarbonate. Alanina, de exemplu, poate fi transformată direct în acid piruvic prin simplă deaminare. La rândul său, glicocolul dă naștere printr-o dublă interconversie coenzimei A, iar acizii aspartic și glutamic intră în ciclul acizilor tricarboxilici Krebs. Pe de altă parte, glicerolul fosfatat se transformă în trioze, în timp ce acizii grași supuși beta-oxidării sunt convertiți în acetil coenzima A. Intrând în ciclul acizilor tricarboxilici, atât acidul piruvic, cât și acetil coenzima A participă la formarea și metabolizarea hidrocarbonatelor.

Gluconeogeneza este stimulată de hormonii glucocorticoizi și, îndeosebi, de către cortizol. Acesta mobilizează unii aminoacizi din proteinele tisulare, pentru a servi după dezaminarea hepatică drept substraturi la sinteza glucozei. Pe de altă parte, hormonii tiroidieni determină mobilizarea acizilor grași și glicerolului din depozite, contribuind la conversia glicerolului în glucoză. Ceilalți factori de conversie și reglare a echilibrului glicemic vor fi menționați ulterior, la capitolul de fiziologie endocrină.

## 10.4. METABOLISMUL LIPIDIC

Considerate mult timp ca fiind relativ inerte, atât lipidele de rezervă, cât și cele circulante prezintă un intens metabolism intermediar și energetic. Țesutul adipos larg distribuit în aproape întregul organism reprezintă cam 20% (15 kg) din greutatea unui adult tânăr normal.

Celulele grasoase ale țesutului adipos sunt fibroblaști modificați, capabili să stocheze trigliceride în cantități egale cu 80—95% din volumul lor.

### 10.4.1. REPARTIȚIA ȘI TRANSPORTUL LIPIDELOR

Țesutul adipos constituie principala sursă de grăsimi neutre sau trigliceride circulante. Sub influența lipazelor, acestea sunt depozitate sau degradate, determinând eliberarea acizilor grași liberi în sângele circulant. Datorită schimburilor rapide ale acizilor grași, trigliceridele din țesutul adipos sunt reînnoite la ficare 2—3 săptămâni.

În afara trigliceridelor și acizilor grași liberi, mari cantități de fosfolipide și colesterol se găsesc în organism mai ales sub formă de combinații lipoproteice în structurile celulare (membrane, mitocondrii, rețicul endoplasmatic, aparat Golgi etc.). Ca lipide de constituție, concentrația lor este constantă și caracteristică fiecărui țesut. Deși nu sunt utilizate în scop energetic, ele nu sunt inerte din punct de vedere metabolic, ci prezintă o importantă viteză de reînnoire.

Totalitatea lipidelor conținute de plasma sanguină și umorile organismului constituie lipidele de circulație. Plasma conține 500—700 mg/dl de diferite lipide totale, sub formă combinată cu proteinele plasmatice. Preluarea acestora de la nivel gastro-intestinal se realizează sub formă de chilomicroni, pe cale predominant limfatică. Culoarea lactescentă a limfei și plamei sanguine după ingestie de grăsimi se datorește resorbției și pătrunderii în circulație a trigliceridelor din lumenul intestinal, sub formă de picături cu diametrul de 0,1—0,5 μm stabilizate de o peliculă fină de fosfolipide, colesterol și proteine (apoproteina B). Aceste agregate conțin, în afara trigliceridelor, aproximativ 9% fosfolipide, 3% colesterol și 1% apoproteină B. Trigliceridele sunt preluate din epiteliul intestinal, în urma sintezei lor locale din acizi grași și glicerol, resorbiți din lumenul tubului digestiv.

Scurtă vreme după absorbție, chilomicronii sunt îndepărtați din circulație ca urmare a hidrolizării trigliceridelor în acizi grași și glicerol de către o lipoprotein lipază prezentă în endoteliul capilarelor din țesutul grăos și ficat. Acizii grași rezultați, fiind miscibili cu membranele celulare, difuzează în celulele țesutului grăos și în ficat pentru a participa fie la resinteza trigliceridelor, fie la reacțiile energogene sau plastice celulare. Astfel, întreaga masă de chilomicroni este îndepărtată din sângele circulant în mai puțin de 1—2 ore de la formare.

**Trigliceridele**, ca principali constituenți ai chilomicronilor, sunt formate din trei molecule de acizi grași cu lanț lung, cuplate cu o moleculă de glicerol. La om, cei trei acizi grași sunt: acidul stearic cu 18 carboni în lanț, saturați cu atomi de hidrogen, acidul oleic, tot cu 18 carboni în lanț, dar cu o dublă legătură în mijlocul acestuia, și acidul palmitic, cu 16 atomi de carbon saturați (fig. 336).

Concentrația trigliceridelor în plasma sanguină și lichidele extracelulare variază, în general, în jur de 125—150 mg/dl.

În afara originii lor alimentare, trigliceridele pot rezulta prin conversia hidrocarbonatelor și proteinelor în acetil coenzimă A. În

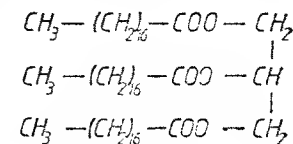


Fig. 336. Trigliceridul tristearin.

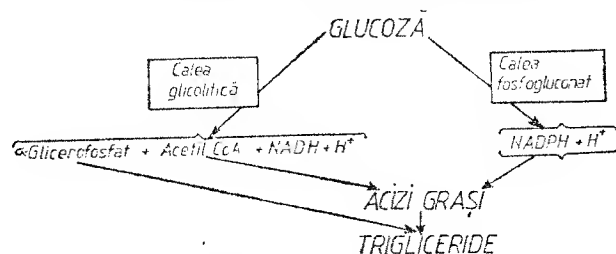


Fig. 337. Sinteza de trigliceride dihidrocarbonate.

eazul hidrocarbonatelor, prima treaptă în sinteza trigliceridelor este reprezentată de conversia lor în acetil coenzimă A. La rândul său, acetil coenzimă A poate fi transformată în acizi grași via malonil CoA și utilizând NADPH în procesul de polimerizare.

Cuplarea moleculei de glicerol (furnizat de alfa-glicerofosfatul rezultat din degradarea glicolitică a glucozei) cu acizi grași, rezultați din transformarea acetil coenzimei A, duce la sinteza de trigliceride din hidrocarbonate (fig. 337).

Eficiența energetică a conversiei hidrocarbonatelor în trigliceride este de 85%. Sinteza de lipide din hidrocarbonate este importantă din cel puțin două rațiuni. Mai întâi, aceasta constituie un mijloc mai eficient de stocare a energiei oferite de ingestia exagerată de glucide decât în cazul depozitării sale sub formă de glicogen. Energia depozitată în trigliceride este de 150 de ori mai mare decât cea din glicogen. În al doilea rând, fiecare gram de grăsime conține de 2,25 ori mai multe calorii decât gramul de glicogen. În plus, conținutul în glicogen al ficatului, musculaturii scheletice și altor organe este limitat de 300—400 g, în timp ce țesutul adipos reprezintă peste 10 kg. În absența insulinei, sinteza de trigliceride și acizi grași este puternic deprimată, ca urmare a incapacității glucozei de a intra în celulele grasoase și hepatice spre a fi metabolizată și transformată în lipide.

Dintre proteine, mulți aminoacizi converțiți în acetil coenzimă A contribuie la sinteza de trigliceride și acizi grași, prin procese enzimo-chimice ce vor fi menționate în subcapitolul următor.

**Acizii grași circulanți:** când trigliceridele depozitate în celulele adipose trebuie utilizate în scop energetic de către alte țesuturi, ele sunt mai întâi hidrolizate și apoi transportate sub formă de acizi grași liberi. Aceștia sunt acizi grași neesterificați, ușor insolubili, ce se combină rapid cu o albumină plasmatică. Concentrația în plasmă este, în condiții de repaus, de aproximativ 15 mg/dl. Deși se găsesc în concentrații mici, *turnover*-ul acizilor grași liberi este foarte rapid. Jumătate din ei sunt înlocuiți la fiecare 2—3 minute, asigurând o mare parte din energia necesară organismului. Concentrația și ritmul de utilizare a acizilor grași liberi crește în condiții de starvare sau în diabet, când hidrocarbonatele nu mai asigură un aport energetic suficient. În condiții normale, trei

molecule de acizi grași se combină cu o moleculă de albumină. În timpul solicitărilor fizice maxime, numărul moleculelor de acizi grași fixați pe o singură moleculă de albumină poate crește până la 30, pentru a asigura transportul corespunzător de substrat energetic. În afara acizilor grași liberi, plasma sanguină conține cantități, de asemenea, mici de acizi grași esterificați. Aceștia se găsesc sub formă de esteri ai colesterolului, glicerolului sau altor derivați lipidici. Oxidarea lor în vederea eliberării de energie și formării de ATP se realizează după conversia în acizi grași liberi.

Hidroliza trigliceridelor în acizi grași și glicerol este determinată de scăderea glucozei și glicerofosfatului din sânge, pe de o parte, și de activarea unei lipaze celulare hormonodependente, pe de altă parte. După îndepărtarea chilomicronilor din sânge, peste 95% din lipidele plasmatică totale sunt reprezentate de lipoproteine.

**Lipoproteinele** sunt particule mai mici decât chilomicronii, cu compoziție însă similară acestora. Ele conțin, ca și chilomicronii, trigliceride, colesterol, fosfolipide și proteine. Aproximativ 2/3 din lipoproteinele circulante sunt lipide propriu-zise, iar 1/3 sunt proteine. Concentrația lipoproteinelor din plasmă variază în jurul a 700 mg/dl. Prin degradare, ele dau naștere la 180 mg/dl colesterol, 160 mg/dl trigliceride, 160 mg/dl fosfolipide și 200 mg/dl proteine.

Tipurile de lipoproteine diferențiate în funcție de densitatea lor, cu ajutorul ultracentrifugării, sunt: lipoproteine de densitate foarte mică (VLDL), bogate în trigliceride; lipoproteine de densitate mică (LDL), cu conținut bogat în colesterol; lipoproteine de densitate înaltă (HDL), bogate în proteine (peste 50%) și cu concentrații mai mici de lipide.

Formarea lipoproteinelor are loc aproape exclusiv în ficat. Mici cantități de HDL pot fi sintetizate în epiteliul intestinal în timpul absorbției acizilor grași.

Funcția lipoproteinelor este de transport al lipidelor în întregul organism. Trigliceridele, de pildă, sunt transportate la țesutul adipos și alte teritorii periferice de către VLDL. La rândul lor, LDL sunt lipoproteine reziduale, rezultate după cedarea trigliceridelor din VLDL, cu concentrații mari de colesterol și fosfolipide. Pe de altă parte, HDL transportă colesterol la ficat, prevenind dezvoltarea aterosclerozei.

**Colesterolul**, deși nu conține acizi grași decât în cazul fracției sale esterificate, nucleul său steric rezultă din produșii de degradare ai acestora (fig. 338).

El este sintetizat din acetil coenzimă A atât în celulele hepatice, cât și în numeroase alte tipuri de celule. La colesterolul endogen sintetizat la nivel celular se adaugă mici cantități de colesterol exogen, absorbit zilnic din tubul digestiv. Concentrația sa plasmatică variază în jurul a 180—200 mg/dl. Conținutul în colesterol al plasmei depinde de ingestia zilnică de lipide și de concentrația hormonilor tiroidieni și gonadali din sânge.

În condiții normale, colesterolul exogen de origine alimentară reglează biosinteza de colesterol endogen prin relații de *feed-back* negativ

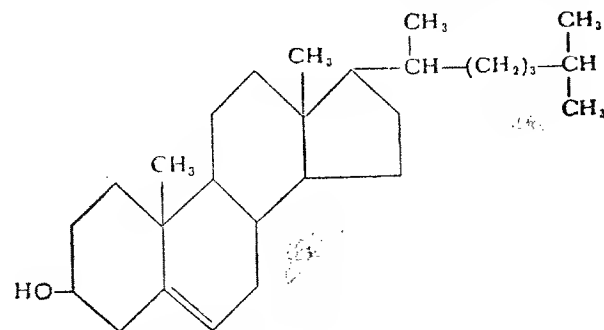
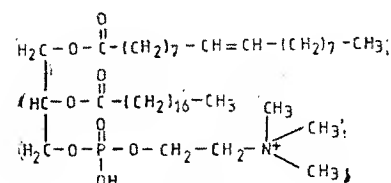
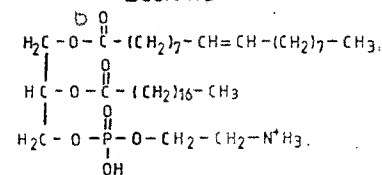


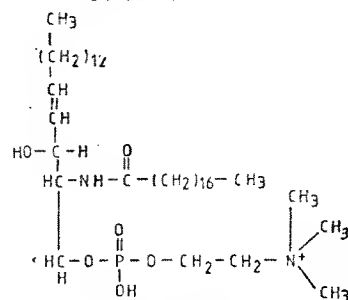
Fig. 338. Formula chimică a colesterolului.



Lecitină



Cefalină



Sfingomielină

Fig. 339. Fosfolipidele clasice.

și pozitiv, încât variațiile plasmatice nu depășesc 15—25%. Deficitul de hormoni tiroidieni crește concentrația colesterolului, iar excesul secretor tiroidian o scade. La rândul lor, estrogenii scad colesterolul din sânge, în timp ce androgenii îl cresc.

Rolul colesterolului în organism este multiplu. Până la 80% este folosit la sinteza acidului colic, în vederea sintezei de săruri biliare necesare digestiei și absorbției grăsimilor. O mică proporție este utilizată la formarea hormonilor corticosuprarenali și gonadali.

Cantități mari sunt precipitate în țesutul cornos al pielii, crescând rezistența acesteia atât la substanțele solubile în apă, cât și la evaporarea prin piele. Ca furnizor de energie, colesterolul nu intervine decât prin acizii eliberați de fracția sa esterificată.

Fosfolipidele conțin unul sau mai mulți acizi grași și un radical fosfat, cuplate de regulă cu o bază azotată. Principalele fosfolipide din organism sunt lecitinele, cefalinele și sfingomielinele (fig. 339).

Funcțiile de utilizare a fosfolipidelor sunt multiple, începând cu formarea și transportul lipoproteinelor și sfârșind cu prezența lor în sistemul nervos și membranele biologice în general. Pe plan energetic, oferă radicali fosfați pentru reacțiile formatoare de legături macroergice. Deși nu sunt solubile în apă, fosfolipidele asigură împreună cu colesterolul fluiditatea membranelor. Concentrația lor în lichidele extracelulare variază în jur de 280 mg/dl.

Din datele de biochimie funcțională a lipidelor, succint menționate până aici, rezultă că dintre acestea trigliceridele constituie principalul furnizor de energie lipidică. Acestea provin fie din grăsimile ingerate, fie din conversia hidrocarbonatelor.

#### 10.4.2. METABOLIZAREA TRIGLICERIDELOR ȘI FORMAREA ATP

Prima treaptă în utilizarea trigliceridelor ca substrat energetic este hidroliza acestora în acizi grași și glicerol, urmată de transportul la nivelul țesuturilor active. Aproape toate celulele, cu excepția celor din creier, pot utiliza acizii grași ca furnizori de energie. La rândul său, glicerolul este transformat de enzimele intracelulare în glicerol 3-fosfat, care intră apoi în gluconeogeneză.

Înainte de a fi utilizați ca substrat energetic, acizii grași intră în mitocondrii cu ajutorul carnitinei ca transportor. Degradarea și oxidarea acestora are loc numai în mitocondrii, după dislocarea carnitinei. Molecula de acid gras se transformă în acetil coenzima A prin procesul de beta-oxidare (fig. 340).

Aceasta constă în oxidarea carbonului beta al acidului gras respectiv, urmată de îndepărtarea a doi ioni de hidrogen și ruperea moleculei între carbonii alfa și beta, cu eliberare de acetil coenzimă A. Procesul de beta-oxidare se repetă eliberând noi molecule de acetil coenzimă A, pentru fiecare moleculă nou-formată punându-se în libertate patru atomi de hidrogen. Aceștia sunt oxidați în mitocondrie, pentru a contribui la formarea unor noi molecule de ATP.



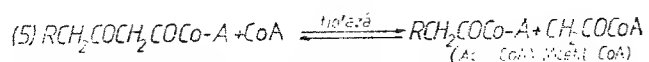
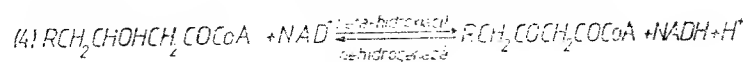
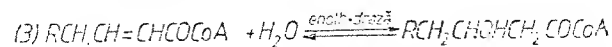
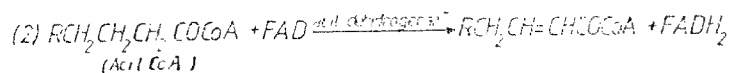
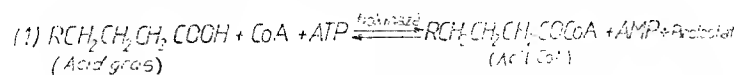


Fig. 340. Formarea acetil coenzimei A prin beta-oxidarea acizilor grași.

După ce a avut loc transformarea acizilor grași în acetil coenzimă A, oxidarea în continuare a acesteia este comună cu a celei formate din acidul piruvic în cursul metabolizării glucozei. Randamentul energetic al degradării acizilor grași, exprimat în molecule de ATP, este însă cu mult mai mare. Oxidarea acidului stearic, de pildă, în ciclul acizilor tricarbolicili, soldându-se cu eliberarea a 104 atomi de hidrogen, realizează formarea a 146 de molecule de ATP. O mare parte din acizii grași degradați în ficat până la stadiul de acetil coenzimă A participă la sinteza de acid acetoacetic. Acesta rezultă din condensarea a două molecule de acetil coenzimă A și generează, la rândul său, acidul beta-hidroxibutiric și mici cantități de acetonă (fig. 341).

Atât acidul acetoacetic, cât și acidul beta-hidroxibutiric ajunși pe cale sanguină în țesuturile periferice participă la reacțiile inverse de refacere și degradare a acetil coenzimei A în vederea eliberării de energie. Transportul și metabolizarea rapidă a acestora determină concentrația lor plasmatică să nu depășească 3 mg/dl.

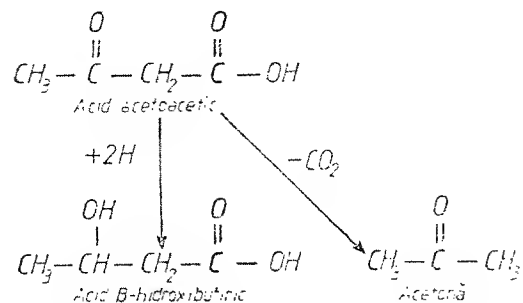


Fig. 341. Transformarea acidului acetoacetic, cu eliberare de acetonă.

Când aportul de glucide este insuficient sau hidrocarbonatele nu pot fi utilizate în scop energetic, mari cantități de energie se formează pe seama metabolizării predominante a lipidelor. Asemenea situații se întâlnesc în inanție și diabetul zaharat, însoțite fiind de creșterea acetonei și acizilor acetoacetic și beta-hidroxibutiric în sânge și lichidele interstițiale. Starea respectivă este denumită cetoză, iar cei trei compuși, corpi cetonici.

Capacitatea celulelor de a oxida corpii cetonici în diabet fiind limitată, concentrația acestora în sânge poate crește de 20—30 de ori, ducând la instalarea unor stări grave de acidoză.

Doar acetona, fiind volatilă, poate fi eliminată parțial prin plămâni în timpul expirului.

**Reglarea metabolizării trigliceridelor.** În prezența unor cantități adecvate de glucide, utilizarea trigliceridelor este neînsemnată. Hidrocarbonatele exercită în acest caz un veritabil efect de economisire a lipidelor. Trigliceridele vor fi mai mult depozitate decât degradate, ca urmare a formării în exces a acetil coenzimei A și conversiei sale în acizi grași. Mai importantă decât conversia hidrocarbonatelor în lipide este activarea acetil CoA carboxilazei de către unii intermediari ai ciclului Krebs, în exces. Sub influența acesteia, acetil coenzima A este transformată în malonil coenzima A și acid stearic (fig. 342).

Astfel, ingestia exagerată de hidrocarbonate realizează nu numai economisirea lipidelor, ci și depozitarea lor în țesutul grăos.

În absența hidrocarbonatelor se produc reacții inverse de mobilizare și utilizare mai intensă a lipidelor ca substrat energetic, cu participarea mai multor factori hormonal. Printre aceștia figurează secreția redusă de insulină și crescută de adrenalină, cu rol activator al trigliceridelor și mobilizării acizilor grași. Efecte similare de activare a eliberării de acizi grași din depozite exercită și hormonii tiroidieni, întregite de intensificarea proceselor de gluconeogeneză determinate de hipersecreția glu-

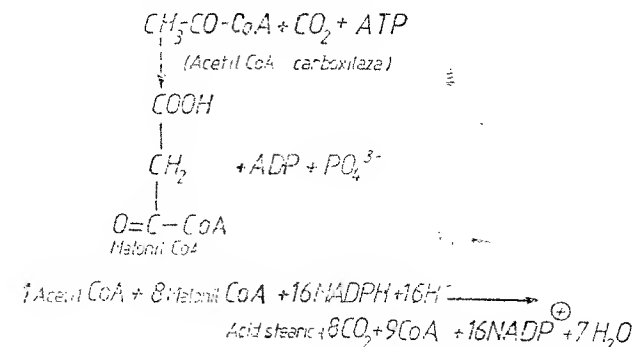


Fig. 342. Sinteza acizilor grași și a malonil coenzimei A din hidrocarbonate.

coercorticoizilor suprarenali. În modul acesta, deficitul de hidrocarbonate afectează metabolismul lipidic și invers, realizând un veritabil autocontrol homeostazic între glucoză, pe de o parte, și acizii grași, pe de altă parte.

### 10.5. METABOLISMUL PROTEINELOR

Spre deosebire de glucide și lipide, proteinele, preluate sub formă de aminoacizi din lumenul intestinal de către sângele venei porte și limfă, sunt transportate și utilizate la nivelul tuturor țesuturilor în scop predominant plastic. După prânzuri bogate în substanțe proteice, concentrația plasmatică a aminoacizilor poate crește de 3—5 ori pentru ca apoi să scadă rapid, ca urmare a captării lor tisulare și, mai ales, hepatice, în vederea participării la procesele de sinteză a proteinelor circulante și structurale sau a transformării lor în glucide și lipide. Atât proteinele de structură, cât și cele circulante se degradează și se reconstituie în permanență. Viteza de reînnoire a stocului proteic circulant la adultul sănătos este în medie de două săptămâni. Reînnoirea se efectuează pe baza schimbului reciproc de aminoacizi ai structurilor celulare, pe de o parte, și ai fondului comun din plasmă și lichidul interstițial, pe de altă parte. Refacerea structurilor proteice uzate în cursul activității metabolice și fiziologice impune un ritm de primenire continuă a proteinelor tisulare, evaluat la 80—100 g în 24 de ore. Acesta este asigurat atât de aportul alimentar zilnic, cât și de adăugarea la fondul proteic comun a unei părți din aminoacizii eliberați în cursul degradărilor de proteine tisulare.

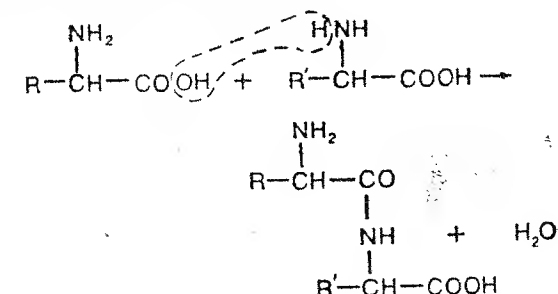
În afara rolului plastic, cei 20 de aminoacizi pot constitui o sursă importantă de cetoacizi, ca urmare a dezaminării lor oxidative sau a altor interconversiuni metabolice.

Cetoacizii rezultați din degradarea aminoacizilor pot intra fie în ciclul acizilor tricarboxilici, în vederea oxidării lor complete sau a sintezei de glucide și lipide, fie în reacții de transaminare, pentru a contribui la refacerea unor acizi aminați. Sensul și intensitatea acestor reacții depind de reglarea neuro-hormonală supracelulară, mai puțin cunoscută în cazul metabolismului intermediar proteic.

Aminoacizii constituiți dintr-o grupare acidă (COOH) și un radical azotat ( $\text{—NH}_2$ ) atașat acestuia se găsesc larg distribuiți în organism, fie ca atare, în umorile organismului, fie în lanțurile peptidice ale proteinelor structurale, enzimelor, nucleoproteinelor, proteinelor contractile sau transportoare de gaze, hormonilor etc.

În sânge, concentrația lor variază între 35 și 65 mg/dl. În proteine, aminoacizii sunt dispuși sub forma unor agregate de lanțuri peptidice, în care azotul radicalului amino al unui aminoacid se leagă cu carbonul radicalului carboxil al altui aminoacid, cu formarea unei molecule de apă, de maniera următoare (fig. 343):

Fig. 343. Formarea unei legături peptidice.



O mare parte dintre aminoacizi pot fi sintetizați în organism, suplind lipsa sau deficitul aportului alimentar. Este cazul glicinei, alaninei, serinei, cisteinei, prolinei, acizilor glutamic și aspartic, asparaginei și glutaminei, denumiți pentru acest motiv și aminoacizi neesențiali. Un număr de 10 aminoacizi nu poate fi însă sintetizat la nivelul organismului, singura sursă rămânând cea alimentară. Aceștia sunt aminoacizii esențiali: triptofanul, histidina, treonina, lizina, metionina, arginina, valina, fenilalanina, leucina și izoleucina.

Pătrunderea lor în celule se realizează prin difuziune facilitată sau transport activ. După intrarea în celule, aminoacizii sunt utilizați fie în procesele plastice de sinteză proteică sub controlul ARN mesager și al sistemului ribozomal, fie în reacțiile de dezaminare și transaminare în vederea transformării și utilizării lor în scop energetic și funcțional.

Când concentrația aminoacizilor din plasmă scade sub valorile normale, aceștia sunt transportați în afara celulelor pentru a restabili valorile normale. În general, fiecare tip de aminoacid este menținut în limite constante. Între aminoacizii plastici și proteinele tisulare există o stare de echilibru dinamic, asigurată de participarea ficatului și a altor țesuturi la sinteza sau degradarea rapidă a acestora. Dacă un țesut oarecare pierde proteine, el poate să le sintetizeze din aminoacizii circulanți și invers, aceștia pot fi restabiliți prin degradarea proteinelor din anumite celule ale organismului. Fiecare celulă are o limită superioară de depozitare sau utilizare a aminoacizilor. După ce a fost atinsă această limită, excesul de aminoacizi din circulație este degradat în produși intermediari și convertit în glucide sau lipide energogene.

Rolul energetic al proteinelor este realizat prin intermediul și participarea obligatorie a aminoacizilor din plasmă. În timp ce albuminele plasmatiche asigură presiunea osmotică a plasmei, globulinele sunt responsabile de imunitatea naturală și câștigată, iar fibrinogenul polimerizat realizează formarea cheagului. Aminoacizii sunt utilizați atât la sinteza și degradarea edificiului macromolecular proteic din celule, cât și ca furnizori de energie, în lipsa unor cantități suficiente de glucide sau lipide.

Utilizarea proteinelor în scop energetic începe cu procesul de dezaminare, realizat aproape integral la nivel hepatic cu ajutorul aminotransferazelor.

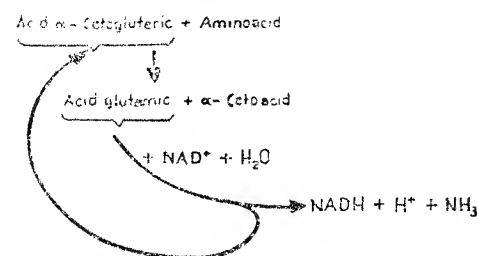


Fig. 344. Reacțiile de transaminare-dezaminare.

Îndepărtarea unei grupări aminice (dezaminarea) se poate realiza fie prin dezaminare oxidativă, fie prin transaminare, conform schemei (fig. 344).

În exemplul de față, gruparea amino este transferată acidului alfa-cetoglutaric, care devine astfel acid glutamic. Acesta transferă gruparea amino altei substanțe sau o poate elibera sub formă de amoniac, transformându-se din nou în acid alfa-cetoglutaric, pentru a relua ciclul. Dezaminarea oxidativă deține un loc mai puțin important și se realizează cu ajutorul aminooxidazelor. Amoniacul eliberat în timpul dezaminării este îndepărtat din sânge prin conversie în uree, rezultată din combinarea a două molecule de amoniac cu o moleculă de bioxid de carbon. Formarea ureei are loc în ficat în două etape. Într-un prim moment, câte o moleculă de amoniac și bioxid de carbon se combină cu ornitina pentru a forma citrulina. Aceasta se combină cu o nouă moleculă de amoniac formând arginina, care se desface, sub influența arginazei, în uree și ornitină (fig. 345).

În timp ce ureea este eliminată prin urină, ornitina este reutilizată în ciclul respectiv.

După dezaminare, cetoacidul rezultat este transformat într-un produs intermediar al ciclului Krebs și degradat până la bioxid de carbon și apă, cu eliberare concomitentă de energie. Cantitatea de ATP sintetizat din fiecare gram de aminoacid oxidat este ceva mai mică decât cea rezultată din degradarea unui gram de glucoză.

Unii aminoacizi dezaminați sunt similari cu produșii de degradare ai glucozei sau acizilor grași. Alanina dezaminată, de exemplu, dă naștere acidului piruvic. Acesta, putând fi convertit în glucoză, se transformă în glicogen sau acetil coenzimă A, din a cărei polimerizare rezultă acizi grași.

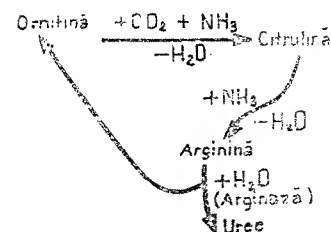


Fig. 345. Ciclul formării ureei.

De asemenea, două molecule de acetil coenzimă A se pot condensa formând acidul acetoacetic, care este unul din cei trei corpi cetonici.

Conversia aminoacizilor în glucoză sau glicogen poartă numele de gluconeogeneză. Aceasta are loc în cazul a 18 din cei 20 de aminoacizi. La rândul său, transformarea

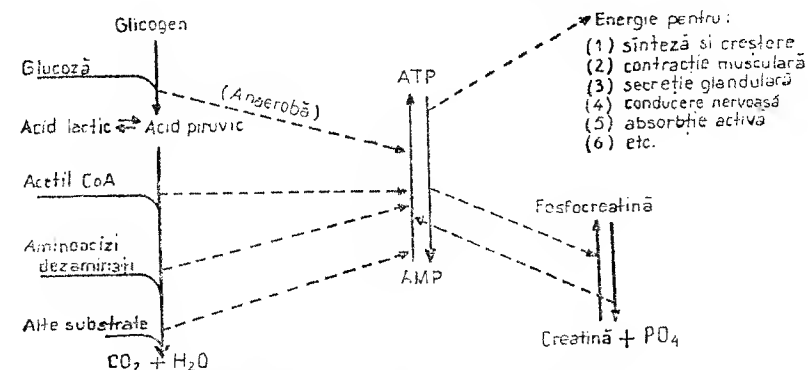


Fig. 346. Schema transferului de energie de la nutrimente la derivații acidului adenilic spre organele efectoare.

acizilor aminați în cetoacizi sau acizi grași este numită cetoeneză. Ea se realizează în cazul a 19 aminoacizi din care 5 direct în grăsimi și 14 prin intermediul hidrocarbonatelor.

Reglarea metabolismului proteic are la bază participarea hormonului de creștere, insulinei, glucocorticoizilor, testosteronului și tiroxinei. Astfel, hormonul de creștere și insulina intensifică sinteza de proteine celulare ca urmare a creșterii permeabilității membranare pentru aminoacizi; la rândul lor, glucocorticoizii mobilizează proteinele tisulare extra-hepatice prin intensificarea catabolismului acestora, pentru a asigura concentrația sanguină constantă în aminoacizi a plasmei și sinteza hepatică de proteine, glucide sau lipide.

În sfârșit, testosteronul favorizează depunerea aminoacizilor în țesuturi, iar tiroxina crește degradarea și mobilizarea proteinelor tisulare în vederea utilizării lor în scop energetic, când aportul de glucide sau lipide este insuficient.

Transferul de energie de la nutrimente la ATP și derivații săi cu răsunetul funcțional celular este ilustrat în figura 346.

Este menționată atât degradarea anaerobă a glucozei și glicogenului, cât și utilizarea compușilor derivați din lipide, proteine și alte substanțe în reacțiile oxido-reductoare ale sintezei de ATP. Este inclus, de asemenea, echilibrul acestuia cu fosfocreatina din celule. Totodată, sunt enumerate principalele consecințe funcționale ale eliberării energiei din legăturile macroergice ale ATP, începând cu creșterea, conducerea nervoasă și contracția musculară și sfârșind cu transportul activ și secrețiile glandulare.

## 10.6. METABOLISMUL BAZAL

Căldura, ca factor comun al energiei eliberate în timpul formării ATP, reprezintă peste 50% din energia potențială a nutrimenților. Cantități suficiente de energie calorică se pierd, de asemenea, în timpul transferului de energie de la ATP la sistemele funcționale ale celulelor. În felul acesta, doar 20–25% din energia furnizată de nutrimente este în final utilizată de către sistemele funcționale celulare. Și energia rezultată din ATP degradat în cursul diverselor forme de activitate celulară se transformă în energie calorică, așa încât, în final, toată energia formată și eluită în organism este convertită în căldură. De aceea, determinarea ei prin mijloace directe sau indirecte reflectă intensitatea proceselor metabolice energogene.

Consumul energetic minim necesar menținerii funcțiilor vitale reprezintă *metabolismul bazal* sau *de întreținere*.

Metabolismul bazal, ea expresie a eliberării de energie calorică în cursul reacțiilor chimice, poate fi apreciat cu ajutorul calorimetriei directe și indirecte.

*Calorimetria directă* constă în simpla măsurare a cantității de căldură eliberată de organism într-un timp dat. Determinarea energiei calorice degajate se realizează cu ajutorul calorimetrelor cu gheață, apă, gaze sau aer. În cazul calorimetrelor cu gheață, folosite inițial, se aprecia intensitatea proceselor metabolice generatoare de energie calorică în funcție de cantitatea de apă care se scurgea la exterior. Ulterior, s-au construit calorimetre cu apă sau diferite gaze, inclusiv aer, imaginându-se o gamă variată de modele bazate pe același principiu. Calorimetrul propus de Lefèvre, de exemplu, preconiza introducerea subiectului într-o baie a cărei variație termică permitea calcularea producerii de căldură de origine metabolică.

Metoda ealorimetriei prin încălzirea unui corp constă în determinarea cantității de căldură necesară creșterii cu 1°C a temperaturii acestuia. Cunoșcând greutatea sau volumul corpului respectiv și căldura sa specifică se poate calcula energia calorică degajată și exprimată în kilocalorii după formula următoare:

$$QKcal = M(t_2 - t_1)$$

în care  $M$  = greutatea în kg a corpului introdus în calorimetru,  $t_1$  = temperatura la începutul determinării și  $t_2$  = temperatura la sfârșit.

La rândul său, calorimetria prin vaporizare sau fuziune are la bază principiul măsurării căldurii folosite la schimbarea stării solide a unui corp în stare gazoasă (vaporizare) sau în stare lichidă (fuziune). Căldura de fuziune (topire) a gheții, de pildă, fiind de 79,2 kcal, producția de căldură corespunzătoare fuziunii sale, apreciată în funcție de apa rezultată, va fi:

$$Qkcal = 79,2 \text{ kcal} \times P \text{ (masa în kg a gheții)}.$$

Variațiile de volum sau presiune ale unor gaze pot fi, de asemenea, folosite în ealorimetria directă. Aceasta nu permite însă măsurarea căl-

durii de vaporizare a apei și nu oferă date exacte asupra energiei mecanice consumate în paralel, deși echivalența între energia mecanică și cea calorică este cunoscută ( $kcal = 425$  kilogram metri). În plus, însăși condițiile de temperatură și umiditate asigurate de diversele dispozitive și aparate calorimetrice modifică, în multe cazuri, metabolismul energetic. Din aceste considerente, calorimetria directă nu este utilizată în practică și prezintă interes doar teoretic. Mult mai utilă și precisă s-a dovedit a fi calorimetria indirectă, în funcție de intensitatea schimburilor gazoase.

*Calorimetria indirectă* se adresează consumului de oxigen în condiții metabolice bazale, de repaus fizic și psihic complet, pe nemâncate și la temperatură cât mai apropiată punctului de confort termic (21–22°C). Peste 95% din energia eliberată la nivel celular rezultă din reacțiile oxigenului cu diferitele substraturi nutritive. Când 1 litru de oxigen este consumat pentru degradarea glucozei, se eliberează 5,01 ealorii. În cazul combustionării lipidelor în prezența unui litru de oxigen rezultă 4,7 calorii, iar în cazul proteinelor 4,6 calorii. În medie, cantitatea de energie eliberată pe litru de oxigen utilizat în organism, și denumită echivalent energetic sau coeficient izocaloric al oxigenului, variază între 4,825 și 4,830 de ealorii. Folosind acest echivalent energetic, se poate calcula cu precizie energia calorică eliberată de organism în funcție de cantitatea de oxigen consumată în timpul dat. Energia degajată variind direct proporțional cu cantitatea de oxigen consumată, produsul dintre aceasta și coeficientul izocaloric al oxigenului reflectă cheltuielile energetice bazale sau metabolismul bazal.

Determinarea consumului de oxigen se face cu ajutorul aparatelor de metabolism (metabolimetre) în circuit închis sau deschis.

Cu ajutorul spirometrelor de diverse tipuri se poate determina atât consumul de oxigen, cât și bioxidul de carbon eliminat.

Metoda schimburilor gazoase de stabilire a cheltuielilor energetice în funcție de cantitatea de oxigen consumată dă următoarele valori medii ale metabolismului bazal la adultul normal:

la bărbat — 1 600 kcal/24 de ore, ceea ce corespunde la 1 kcal/kg/oră sau 39 kcal/m<sup>2</sup>/oră;

la femeie — 1 300 kcal/24 de ore, corespunzând la 0,95 kcal/kg/oră sau 34 kcal/m<sup>2</sup>/oră.

În elinieă, exprimarea metabolismului bazal nu se face în valori absolute, ci comparativ cu o valoare ideală, standard, care reprezintă cheltuielile energetice ale unui subiect de aceeași vârstă, sex, greutate și înălțime. Valorile standard au fost stabilite pe baza unor determinări efectuate pe zeci de mii de subiecți. Astfel, metabolismul bazal se exprimă în procente față de valoarea standard. Deviațiile de  $\pm 10\%$  sunt considerate normale.

Factorii care afectează cheltuielile energetice bazale sunt: vârsta, sexul, greutatea, înălțimea, starea de repaus sau activitate, tipul și intensitatea efortului, eliminatul, somnul, febra, malnutriția sau supraalimentația, graviditatea, dereglări endocrine etc.

Nou-născutul are o valoare a metabolismului bazal de 30 kcal/m<sup>2</sup>/oră. În cursul primului an, cheltuielile energetice ating valoarea maximă de 55 kcal/m<sup>2</sup>/oră datorită creșterii. Acestea scad apoi, pentru a se stabili între 20 și 40 de ani la valorile adultului. În perioada senescenței, cheltuielile energetice scad la 36—37 kcal/m<sup>2</sup>/oră. Nevoile energetice zilnice la adultul în repaus variază în jurul a 2 000 kcal, din care 1 650—1 700 kcal pentru întreținerea funcțiilor vitale (circulație, respirație, digestie, excreție) și 200—250 kcal pentru ingestia de alimente, poziția șezând etc. Diversele tipuri de efort cresc cheltuielile energetice direct proporțional cu durata și intensitatea efortului.

Cele mai importante creșteri ale consumului de oxigen le produce însă efortul fizic intens. Energia calorică degajată poate depăși pentru scurt timp de 30—50 de ori valorile bazale ale cheltuielilor energetice.

În timpul somnului, acestea, din contră, scad cu 10—15% sub valorile normale, ca urmare a reducerii tonusului muscular și activității sistemului nervos simpatic. Temperaturile joase cresc, iar cele ridicate scad metabolismul bazal, cu participarea predominantă a hormonilor tiroidieni. Datorită acestui fapt, cheltuielile energetice sunt cu 10—20% mai joase în zonele tropicale decât în cele reci. Malnutriția scade cu 20—30% metabolismul bazal, iar febra îl crește, ca urmare a intensificării reacțiilor catabolizante energogene. Dintre hormoni, tiroxina, intensificând reacțiile oxido-reductoare celulare, crește metabolismul bazal până la 100% peste valorile normale.

Efecte inverse provoacă deficitul secretor de hormoni tiroidieni. În sfârșit, descărcările simpatico-adrenergice produe prin intermediul adrenalinei și noradrenalinei creșterea ritmului metabolic al procesului de glicogenoliză. Totodată, acestea eliberează mari cantități de energie calorică din celulele bogate în grăsime brună, prevăzută cu capacitatea de a se oxida fără euplare cu reacțiile de fosforilare oxidativă formatoare de ATP. Astfel, aproape toată energia eliberată devine căldură.

Prin acest mecanism se produce termogeneza fără frison la copilul mic și adaptarea la frig a adultului.

## 11. FIZIOLOGIA APARATULUI EXCRETOR

Întreținerea vieții și activității celulare reclamă neconținut transformări metabolice locale și generale, necesare în primul rând generării de energie pentru desfășurarea lor, iar, pe de altă parte, pentru *turn-over-ul* citoplasmatic. În urma acestor procese metabolice rezultă însă, alături de energia necesară, și o serie de produși intermediari și finali care trebuie îndepărtați din organism. Eliminarea este cerută fie de toxicitatea lor sau de faptul că, acumulându-se în cantitate mare, ar împiedica buna desfășurare a proceselor biologice tisulare.

Îndepărtarea din organism a acestor produși inutili și toxici se realizează prin funcția excretoare a organismului, asigurându-se astfel menținerea constantă a compoziției mediului intern — *homeostazia*. La realizarea ei participă o serie de sisteme funcționale: astfel, la nivelul plămânului se realizează eliminarea CO<sub>2</sub> și a altei serii de substanțe volatile, cum ar fi unii corpi cetoni (acetona) etc. Ficatul, prin intermediul bilei, elimină produșii toxici exogeni sau endogeni, corpi acizi sau bazeici. Glandele sudoripare participă, de asemenea, la îndepărtarea produșilor metabolici nefolositori. Cel mai important organ cu funcție excretoare este reprezentat însă de rinichi.

*Rinichiul* este organul de depurare, de eliminare a substanțelor toxice din organism, indiferent dacă aceste substanțe sunt de origine endogenă sau exogenă. De altfel, principala cale de eliminare a acestora din organism o constituie aparatul uro-excretor și, prin aceasta, rinichiul participă la menținerea constanței mediului intern.

În rezumat, rinichiul îndeplinește următoarele roluri în organism:

— funcția de excreție sau depurare a organismului de substanțe nefolositoare endogene și exogene, cum ar fi: substanțe azotate rezultate din metabolismul intermediar (uree, acid uric, creatinină) și substanțe neazotate (pigmenți biliari, resturi lipidice, resturi glucidice, fosfați, bicarbonați etc.);

— rol în menținerea echilibrului acido-bazic. Când în organism se acumulează baze, acestea sunt tamponate la diverse niveluri sau sunt eliminate prin rinichi, piele, intestin etc. Acizii se acumulează mai frecvent decât bazele, așa încât ei sunt eliminați în special prin intermediul rinichiului. Prin rinichi se elimină cetoacizii și amoniacul pentru a contracara devierea echilibrului acido-bazic;

— rol în menținerea echilibrului osmotic. În funcție de eliminarea apei și electroliților prin rinichi, acest echilibru se menține în mare parte constant. La menținerea echilibrului osmotic participă și alte organe

care acționează prin intermediul rinichiului: hipotalamusul, hipofiza, suprarenala etc.

Prin funcțiile de îndepărtare a produșilor toxici și de menținere a echilibrului apei și electroliților, rinichii mențin constantă compoziția mediului intern;

— funcția endocrină. Rinichiul secretă o serie de substanțe cu proprietăți de hormoni, cum ar fi: renina, prostaglandine, kinine biogene, eritropoietina etc.

### 11.1. DATE DE MORFOLOGIE FUNCȚIONALĂ A RINICHIIULUI

Rinichiul prezintă pe secțiune trei zone bine deosebite: capsula fibro-conjunctivă, zona corticală și zona medulară. Fără a intra în detalii privind aspectul structural microscopic al acestor zone, vom recapitula doar câteva date privind aspectul morfo-funcțional al organului respectiv (fig. 347).

Unitatea morfologică și funcțională a rinichiului este nefronul. Parenchimul renal este compus din numeroși nefroni, fiecare din aceștia posedând o irigație sanguină proprie. Urina se formează ca urmare a activității acestor nefroni, iar funcția renală, în totalitate, poate fi considerată ca o sumă a funcției exercitate de cele aproximativ 2 milioane de nefroni.

Un nefron este compus din două părți principale: un glomerul și un tub urinifer. Glomerulul, la rândul său, este format din capsula Bowman (extremitatea sferică închisă a tubului) și dintr-un ghem de capilare.

Glomerulul este subîmpărțit în 3—5 lobuli, formați dintr-un număr de anse capilare tributare aceleiași arteriole aferente și separate prin-

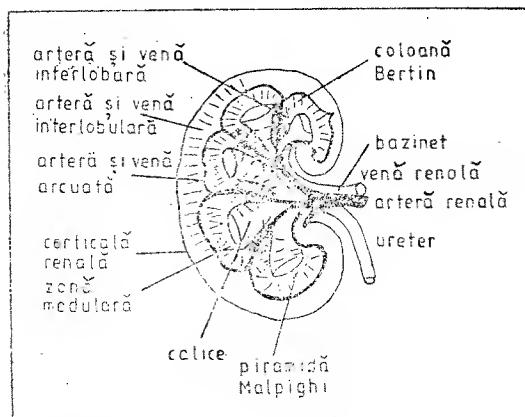


Fig. 347. Secțiune frontală prin rinichi.

Fig. 348. Interrelații între capilarele glomerulare și epiteliul capsulei Bowman.

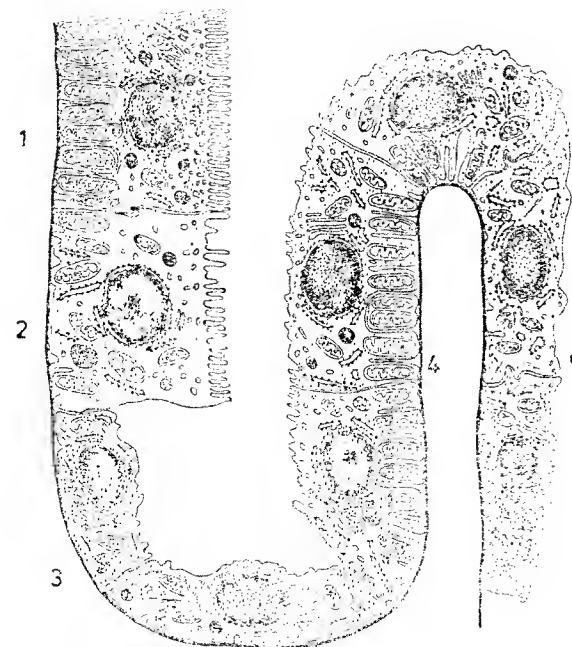
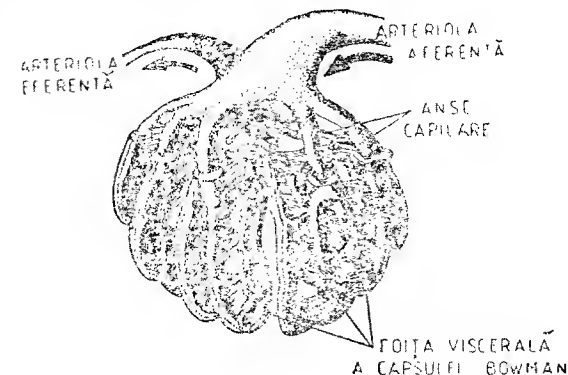


Fig. 349. Particularitățile structurale ale celulelor tubului urinifer. (1) tub proximal; (2) ram descendent al ansei Henle; (3) segment subțire al ansei Henle; (4) tub distal; (5) tub colector.



tr-un țesut intercapilar, denumit țesut mesangial. Suprafața totală a endoteliului capilarelor este de aproximativ 1,5 m<sup>2</sup>. Este interesant de subliniat faptul că foia internă a capsulei Bowman urmărește ansele capilare de care aderă intim (fig. 348). Porțiunea tubulară a nefronului începe la nivelul glomerulului și suferă mai multe curbură în această regiune, mergând în general spre exterior, în cortex. Tubul se îndreaptă apoi și coboară în linie dreaptă spre substanța medulară. Porțiunea sinuoasă și prima parte a porțiunii descendente constituie tubul proximal, cu o lungime de 14 mm (12—14 mm). Peretele său este format dintr-un epiteliu unistratificat, cu celule în formă de piramidă trunchiată, având un nucleu voluminos așezat în poziție bazală. Caracteristic acestor celule este prezența marginii „în perie” la nivelul polului luminal (fig. 349).

În partea terminală a porțiunii descendente, tubul devine extrem de subțire. Această porțiune poartă numele de segmentul subțire al ansei Henle. După o curbură, realizând aspectul în „ae de păr”, tubul urcă îndărăt spre glomerulul său, în corticală, realizând ansa Henle, cu o lungime de 20—22 mm. De-a lungul segmentului ascendent tubul se îngroașă din nou, continuându-se cu o porțiune canaliculă care prezintă câteva sinuozități, pe o lungime de 5 mm, denumită tub distal, și care se varsă în sistemul canalelor colectoare (20 mm). Aceste canale merg în linie dreaptă prin substanța medulară, colectează conținutul rezultat în urma activității mai multor nefroni și se deschid apoi la nivelul papilelor renale. Peretele tubului contort distal este format, de asemenea, din epiteliu monostratificat, ale cărui celule cilindrice prezintă microvili, fără margine „în perie”. Traiectul său realizează un contact direct cu polul vascular al glomerulului, participând la formarea aparatului juxtaglomerular Goormaghtigh (fig. 350).

O privire de ansamblu ne arată că substanța corticală este compusă din glomeruli și din porțiuni sinuoase proximale și distale ale tubilor, iar substanța medulară este formată din segmentele descendente și ascen-

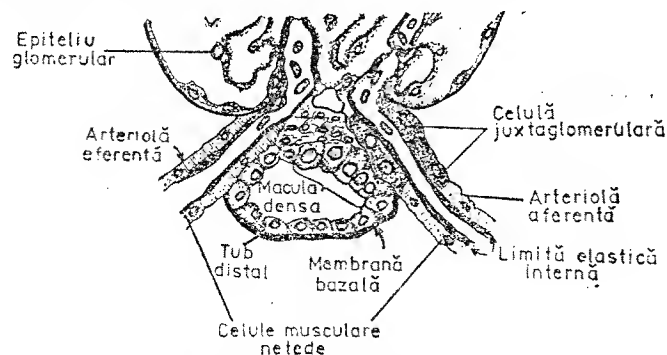


Fig. 350. Elementele componente ale aparatului juxtaglomerular Goormaghtigh.

dente ale tubilor și din sistemul de canale colectoare. Acest epiteliu se sprijină pe o membrană bazală continuă, mucopolizaharidică, puțin diferențiată la nivelul diferitelor segmente tubulare. Ea însoțește stratul epitelial de-a lungul întregului tub urinifer, fiind în directă legătură proximală cu bazala capsulei Bowman.

Interstițiul renal a depășit sfera preocupărilor anatomo-patologice, semnificația rolului său funcțional fiind apropiată din ce în ce mai mult de mecanismul formării și concentrării urinei atât în condiții fiziologice, cât și în condiții patologice.

### 11.1.1. VASCULARIZAȚIA RINICHIULUI

Arterele renale sunt scurte și iau naștere în unghi drept din aorta abdominală. Ajungând la nivelul hilului renal, artera renală se împarte în mai multe ramuri, din care iau naștere arterele lobare care au traiect de o parte și de alta a piramidelor medulare. La nivelul bazei piramidelor, acestea se arcuiesc, formând arterele în arcadă, din care se desprind, tot sub un unghi de 90° dar în direcții opuse, arterele drepte și arterele interlobulare. Arterele interlobulare se îndreaptă spre regiunea subcapsulară pe care o irigă după ce au aprovizionat cu sânge un mare număr de glomeruli pe calea arteriolelor aferente, branșate alternativ de-a lungul întregului traseu.

Arteriola aferentă, după ce se capilarizează, se continuă cu arteriola eferentă, aceasta prezentând un diametru mult mai mic decât prima. După ce părăsește glomerulul, arteriola eferentă se îndreaptă spre porțiunea tubulară a nefronului. Ajungând la nivelul porțiunii proximale a tubului, arteriola eferentă se ramifică într-un grup de capilare (capilarele peritubulare) care se înelăcesc în jurul acestuia, continuându-se cu sistemul venos (fig. 351).

De remarcat că nici tubii și nici vasele nutritive nu sunt absolut identice în diversele segmente ale rinichiului. Nefronii, ai căror glomeruli sunt situați în cele 2/3 externe ale corticalei, tind să aibă segmente descendente și ascendente foarte scurte și numai schiță de ansă Henle. Arteriiolele eferente ale acestor nefroni sunt foarte scurte, iar ramificațiile peritubulare apar imediat și sunt numeroase. Nefronii cu glomeruli situați în 1/3 internă a corticalei (juxtamedulari) au o structură deosebită. Aceștia au segmente descendente și ascendente, care pătrund adânc în interiorul piramidelor, tind să se alungască și, în loc să se ramifice intens în capilare peritubulare, dau naștere la unul sau două vase lungi drepte — vasa recta. Aceste vase urmează traiectul nefronului înăuntrul și în afara piramidelor medulare și nu par să se ramifice în capilare adevărate.

**Hemodinamica renală.** Regimul circulator al rinichilor se caracterizează prin unele particularități care-l deosebesc profund de alte viscere, imprimându-i modalități proprii de comportare în condiții normale și patologice. Astfel, circulația renală este extrem de intensă, debitul sanguin renal variind între 1 000 și 1 300 ml/min în ambii rinichi (25% din debitul cardiac).

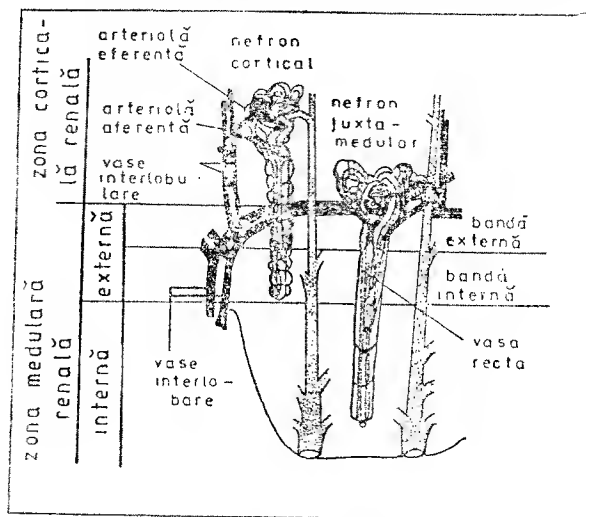


Fig. 351. Particularități structurale ale nefronilor corticali și juxtamedulari.

Față de presiunea arterială sistemică, debitul sanguin renal manifestă o independență relativă accentuată, care face ca fluxul sanguin intrarenal să rămână nemodificat la oscilații foarte largi (60—200 mmHg) ale presiunii arteriale sistemice. Explicația ar consta într-o autoreglare a circulației renale. Menționăm, de asemenea, că hematocritul sângelui intrarenal intervine prin aceea că este cel mai scăzut în comparație cu hematocritul din alte arii vasculare (până la 50% din hematocritul sistemic).

Interesant este și faptul că între regimul circulator al corticalei și medularei renale există mari deosebiri (tabelul XXXI).

TABELUL XXXI

Distribuția fluxului sanguin în parenchimul renal

Zonă	Greutate % din rinichi	Timp de circulație intrarenal (secunde)	Volum sanguin ml/100 g rinichi	Debit sanguin	
				ml/100 g rinichi	valoare % din DSR
Corticală	70	0,02	13,5	321	92,5
Medulară externă	20	0,083	3,9	22,4	6,5
Medulară internă	10	0,75	2,2	2,9	1,0

În timp ce în zona corticală renală fluxul sanguin reprezintă 85—90% din debitul sanguin renal, zona medulară externă primește 10%, iar zona medulară internă doar 2% din fluxul sanguin renal.

Circulația sanguină intrarenală nu este influențată semnificativ de reflexele inițiate din crosa aortică și din sinusul carotidian.

Nu s-au observat modificări semnificative ale fluxului sanguin intrarenal după denervarea organului. Simpatectomia, splanhnicectomia, anestezia rahidiană, de asemenea, nu modifică debitul sanguin renal.

**Autoreglarea hemodinamicii renale.** Autoreglarea hemodinamicii renale permite menținerea relativ constantă a presiunii de perfuzie la nivelul glomerulilor și, deci, a cantității filtratului glomerular, în condițiile unor variații importante ale presiunii arteriale sistemice.

După cum s-a văzut, rinichiul dispune de un sistem vascular cu particularități deosebite. Pe de o parte, există două rețele de capilare, conectate în serie, iar pe de altă parte, cea de-a doua rețea de capilare prezintă o heterogenitate deosebită. Glomerulul, sistem capilar intercalat între două arteriole cu perete muscular bine reprezentat, este supus unei presiuni hidrostatice de două ori mai mari decât în capilarele circulației sistemice. Fiind însă conectat în paralel față de cele două arteriole, rezistența hidrodinamică de la nivelul său, în condiții normale, este neglijabilă. Sistemul de capilare de după arteriola eferentă în zona cortexului renal are ponderea cea mai mare. Ele sunt foarte scurte, cu multiple anastomoze și nu ajung până în zona medulară. Aproximativ 20% din numărul total de glomeruli sunt situați în zona juxtamedulară, capilarele lor fiind lungi, fără anastomoze. Ele pătrund adânc în zona medulară, ajungând chiar în vecinătatea papilei renale. Se realizează astfel o formațiune similară ansei Henle.

Experimental, în timpul perfuziei *in vitro*, rinichiul își modifică foarte puțin debitul circulator, iar valorile filtrării glomerulare se modifică neînsemnat atunci când presiunea de perfuzie variază de la 70 mmHg la 200 mmHg. Sub valoarea de 60—80 mmHg, considerată limită critică, există o condiționare strânsă între presiunea arterială sistemică și fluxul sanguin intrarenal, deci și a cuantumului filtrării glomerulare. În aceste circumstanțe, diureza variază proporțional cu modificările generale și renale ale circulației.

Pentru a înțelege mai clar fenomenul de autoreglare a circulației renale, vom reaminti una din legile hidrodinamicii care studiază curgerea laminară a lichidelor în tuburi cilindrice. Este vorba de legea Hagen-Poiseuille, care precizează că debitul de scurgere este direct proporțional cu gradientul de presiune și raza tubului și invers proporțional cu vâscozitatea lichidului și lungimea tubului:

$$D = \frac{r^4(P_1 - P_2)}{8 \eta l}$$

în care D=debitul de curgere; r=raza tubului, în cm;  $P_1 - P_2$ =gradientul de presiune între capetele tubului (dyn/cm<sup>2</sup>);  $\eta$ =vâscozitatea lichidului; l=lungimea tubului, în cm.

De remarcat este faptul că această lege poate fi aplicată în hemodinamică dacă se introduc corecțiile necesare pentru exprimarea fenomenului. Fiind vorba de tuburi elastice, trebuie avut în vedere că raza

acestora este dependentă de presiunea intravasculară (legea lui Laplace), iar elementele musculare ce se află în structura pereților vasculari prin vasomotie modifică funcția lor elastică. Factorul vâscozitate are o importanță deosebită în cazul circulației renale, așa încât variațiile apărute sunt demne de luat în seamă. Este știut că hematiile se dispun axial în condițiile curentului laminar, astfel că în vasele mici vâscozitatea este cu mult mai scăzută decât în restul vaselor. Analizând legea lui Poiseuille, se constată că fluxul sanguin renal poate rămâne constant în condițiile variațiilor presiunii sanguine dacă în același timp se modifică proporțional lumenul vascular și (sau) vâscozitatea sângelui. De altfel, cea mai mare importanță în această interrelație o are tonusul vascular, care determină o anumită rezistență în sistem.

Fenomenul de autoreglare a primit explicații diferite din partea diverșilor cercetători care s-au ocupat și se ocupă de acest proces. Un rol deosebit s-a acordat formațiunilor nervoase intrinseci, capabile să realizeze reacții reflexe intrarenale. Formațiunile nervoase extrinseci nu intervin în realizarea fenomenului de autoreglare, întrucât aceasta persistă și după denervarea chirurgicală sau farmacologică a rinichiului.

O altă teorie, „separația celulară“, a incriminat hematocritul renal ca factor responsabil pentru fenomenul de autoreglare.

Unii cercetători au presupus că presiunea din interstițiul renal ar fi capabilă să întrețină acest proces de autoreglare.

Pornind de la faptul că variațiile presiunii sanguine sunt urmate de ușoare fluctuații ale fluxului sanguin renal, s-a emis teoria miogenă. Valabilitatea „fenomenului Bayliss-Starling“ a fost evidențiată astfel și la nivelul vaselor sanguine renale, iar papaverina, teofilina și cianurile nu îl abolesc.

O altă teorie incriminează intervenția substanțelor rezultate în urma proceselor metabolice locale pentru menținerea fenomenului de autoreglare a hemodinamicii renale.

În ultimul timp câștigă tot mai multe sufragii concepția după care constanța debitului sanguin și implicit a filtrării glomerulare depinde de autoreglarea primară a reabsorbției sodiului la nivelul tubului renal. Compoziția osmotică a lichidului tubului distal crește sau scade tonusul celulelor juxtaglomerulare de la nivelul arteriolei aferente, determinând variații de flux sanguin la nivelul capilarelor glomerulare, cu participarea sistemului renină-angiotensină, a prostaglandinelor și kininelor plasmatice etc., ca principali factori umorali de autoreglare locală.

### 11.1.2. INERVAȚIA RINICHILUI

Filetele nervoase de natură simpatică provin în cea mai mare parte din plexul solar și numai în mod accesoriu din nervii splanhnici, ele pătrund în rinichi împreună cu arterele renale pe care le însoțesc de-a lungul întregului lor traseu, ultimele ramificații nervoase fiind găsite în pereții arteriolelor aferente și pe suprafața glomerulilor. Nu se cunoaște exact în ce măsură există ramificații nervoase la nivelul mesangiului, în

schimb, la nivelul maculei densa s-au evidențiat, în ultimii ani, terminații nervoase amielinice.

Inervația renală are rol, dar nu esențial, în modificările de aport sanguin și, indirect, ale volumului filtrării glomerulare. Rinichiul denervat continuă să formeze urină.

## 11.2. MECANISMUL DE FORMARE A URINEI

Mecanismul formării de urină a constituit și mai constituie încă obiectul unor puncte de vedere controversate pentru diverși cercetători.

Bowman (1842) a emis prima concepție privind mecanismul de formare a urinei. El a considerat rinichiul ca o glandă excretorie de apă la nivelul glomerulilor și de substanțe solvite la nivelul tubilor. Bowman pune astfel bazele teoriei „filtrare-secreție“ privind mecanismul de formare a urinei.

În 1844, Ludwig emite părerea că la nivelul filtrului renal ar trece apa și sărurile, iar la nivelul tubilor s-ar realiza concentrarea sărurilor prin fenomene de reabsorbție. El explică reabsorbția apei și sărurilor prin fenomene pur pasive ce se petrec dinspre urină către sânge. Conform acestei teorii, formarea urinei s-ar reduce la procese pur fizice de filtrare și retrodifuziune.

Diametral opusă concepției lui Ludwig, Heidenhain a emis în 1883 teoria secretorie, care prezintă rinichii drept veritabile glande de excreție. După acest autor, glomerulul excretă apa și sărurile minerale, iar epiteliul tubilor renali intervine în excreția substanțelor specifice urinei (uree, acid uric, creatinină etc.).

După ipoteza propusă de Cushny (1917), formarea urinei începe cu producerea ultrafiltratului plasmatic (plasmă fără proteine) la nivelul glomerulilor. Tubii uriniferi reabsorb selectiv o serie de substanțe din interiorul lumenului înspre plasma interstițială. Reabsorbția, după părerea lui Cushny, s-ar efectua numai prin procese active. Ulterior, Rehnberg (1926) a completat această teorie, precizând că procesul de reabsorbție se realizează atât prin fenomene active, cât și prin difuziune pasivă.

Introducerea tehnicilor de micropuncție (Richards) a permis colectarea de lichid din diverse porțiuni ale nefronului, făcând posibilă determinarea compoziției sale chimice prin intermediul micrometodelor biochimice. Utilizarea acestor metode de studiu a îmbogățit mult cunoștințele privind mecanismul de formare a urinei. S-a constatat că anumite substanțe care se găsesc în mod obișnuit în ultrafiltratul colectat din capsula Bowman sau ansa Henle nu mai sunt prezente în lichidul colectat de la nivelul tubului distal. Astfel, s-a confirmat concepția de filtrare-reabsorbție. Prezența unor substanțe numai în urina tubilor distali a atras însă atenția asupra unui alt proces, de sens invers reabsorbției. Datele ulterioare, obținute prin utilizarea metodei clearance-ului renal, au confirmat definitiv participarea acestui al treilea proces în mecanismul de formare a urinei — secreția tubulară.

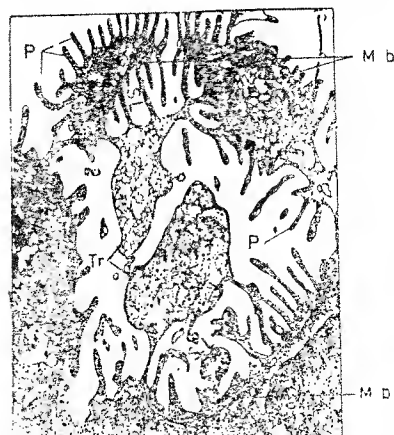


Fig. 352. Aspect microscopoelectronic al celei foite viscerale din capsula Bowman. Mb, membrană bazală. P, pedicele. Tr, trabecule. SL, spațiu labirintic.

### 11.2.1. FILTRAREA GLOMERULARĂ

În această primă etapă a formării urinei, are loc procesul de ultrafiltrare, întregit de un al doilea proces fizic — difuziunea.

Ultrafiltratul glomerular ajunge în spațiul urinar după ce a traversat, sub influența unor factori pur fizici, peretele pluristratificat al membranei filtrante.

Cercetările electrono-optice au pus în evidență că celulele epitelului glomerular (podocitele) prezintă numeroase prelungiri, ce înconjură capilarele sub forma unei rețele, care vine în contact cu membrana bazală glomerulară. Prin această dispunere se formează un spațiu labirintic pe care plasma filtrată îl parcurge, ajungând în spațiul urinar după ce a spălat citoplasma celulelor epitelului glomerular. Se atribuie acestui spațiu calitățile unui burete submicroscopic, care pompează continuu plasma filtrată (fig. 352).

Glomerulul prezintă, deci, două părți distincte:

— o regiune de filtrare, formată din membrana filtrantă și care este alcătuită din trei straturi: epiteliu glomerular, membrană bazală și endoteliu capilar;

— o regiune intercapilară sau axială, care conține celule intercapilare, numite „mesangiale“, înconjurate de substanța fundamentală și membrana bazală axială. Aceste celule au capacitatea de fagocitoză, sensibilitate mare față de stimuli colagenoformatori, precum și asemănare izbitoră cu celulele care fac parte din aparatul juxtaglomerular (celulele lacisului).

**Membrana filtrantă glomerulară.** Caracteristicile anatomice și circulația glomerulară lasă să se întrevadă rolul important al factorilor hemodinamici în realizarea ultrafiltrării unei mari cantități de plasmă prin peretele capilarului glomerular. Având proprietăți asemănătoare membranelor poroase artificiale (colodiu, celofan, porțelan etc.), peretele capilarului glomerular se comportă ca o membrană traversată de nenumărați pori. Această concepție este în general admisă, deși natura exactă a porilor și chiar existența lor rămâne ipotetică. Din această cauză se preferă uneori o explicație funcțională, alternativă, după care membrana bazală a capilarelor glomerulare este sau se comportă ca un gel hidratat, care poate fi traversat de apă și cristaloizi, dar prin care moleculele proteice difuzează cu atât mai greu, cu cât au dimensiuni mai mari (fig. 353).

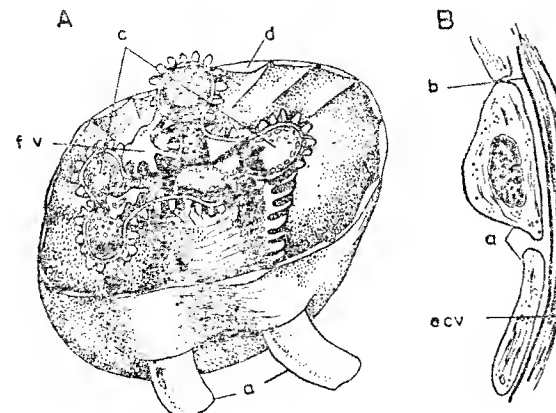


Fig. 353. A: Reprezentare grafică a glomerulului renal și a membranei filtrante. a, arteriole. c, capilare. d, foia parietală a capsulei Bowman. fv, foia viscerală. B: Interrelații între peretele capilar și epitelul visceral al capsulei Bowman. a, endoteliu capilar fenestrat. b, membrană bazală. ecv, epiteliu visceral al capsulei Bowman.

Rezultă, deci, că, în momentul de față, concepția unei membrane glomerulare filtrante prevăzute cu pori preformați, deși ipotetică, trebuie păstrată ca instrument de lucru pentru explicarea unor aspecte ale fiziologiei și patologiei filtrării glomerulare.

**Dinamica filtrării glomerulare — factorii filtrării glomerulare.** Formarea urinei primitive necesită intervenția unor forțe capabile să separe proteinele de apă și substanțele solvite în plasmă și, în același timp, să forțeze faza lichidă să traverseze membrana filtrantă, semipermeabilă. Acestea sunt reprezentate de: presiunea hidrostatică, presiunea coloidosmotică și presiunea intracapsulară.

a) **Presiunea hidrostatică intraglomerulară a sângelui.** Principalul factor care determină filtrarea plasmei la nivelul membranei filtrante este reprezentat de presiunea sângelui din glomerulii renali. Ea este evaluată la aproximativ 60—70% din presiunea arterială sistemică, având o valoare de 70—80 mmHg. Este factorul determinant al filtrării glomerulare, întrucât filtrarea poate fi scăzută și, uneori, chiar sistată atunci când presiunea din aortă scade sub 70 mmHg.

Nu totdeauna însă filtrarea glomerulară încetează atunci când presiunea arterială sistemică scade sub valorile amintite, realizând o presiune intraglomerulară de aproximativ 35—40 mmHg. S-a dedus, astfel, că presiunea hidrostatică a sângelui nu explică numai prin ea însăși producerea ultrafiltrării în toate situațiile, ca, de exemplu, în cursul diurezei osmotice.

b) **Presiunea coloidosmotică din capilarele glomerulare.** Aceasta este conferită de către proteinele plasmatice și este cunoscută sub numele de

presiune oncotică, a cărei valoare este de aproximativ 25 mmHg la intrarea în capilarul glomerular. Fiind inferioară presiunii hidrostatice intracapilare, aproximativ 20% din apa intravasculară ultrafiltrează prin peretele membranei endotelio-capsulare. Pe parcursul capilarului, datorită pierderii de apă, presiunea oncotică începe să crească, astfel că la ieșirea din glomeruli atinge valoarea de 30 mmHg.

c) *Presiunea intracapsulară (intrarenală)*. Prezența la exteriorul rinichiului a capsulei de natură conjunctivo-fibroasă, inextensibilă, dublată de existența unei hidrohemodinamici intense, creează în interiorul parenchimului renal o tensiune cunoscută sub numele de presiune intracapsulară sau intrarenală.

Presiunea intracapsulară se echilibrează continuu cu presiunea existentă în căile urinare și capilarele peritubulare, fiind adesea asimilată presiunii din interstițiul renal; ea poate fi măsurată direct și are o valoare medie de 10 mmHg.

Dintre cei trei factori, presiunea intracapsulară este cea mai sensibilă la variații, atât în condiții fiziologice, cât și în cursul diferitelor stări patologice. Orice hipotensiune mai importantă la nivelul căilor urinare poate determina întreruperea filtrării glomerulare.

Rezultanta interacțiunii dinamice a celor trei forțe care intervin în determinarea procesului fizic al ultrafiltrării desemnează „presiunea eficace de filtrare”, care se poate calcula după formula:

$$p_{ef} = p_g - (p_o + p_c)$$

în care:  $p_{ef}$  = presiunea eficace de filtrare;  $p_g$  = presiunea hidrostatică intraglomerulară;  $p_o$  = presiunea oncotică;  $p_c$  = presiunea intrarenală.

Dacă introducem valorile cunoscute, obținem:

$$p_{ef} = 70 - (25 + 10) = 35 \text{ mmHg}$$

Deci, presiunea eficace de filtrare variază în limite de 30—40 mmHg.

Filtrarea glomerulară se menține în limite relativ constante. La aceasta concură și factorul fizic, difuziunea, precum și fenomenul dinamic de autoreglare a hemodinamicii intrarenale.

Difuziunea reprezintă un mecanism cu rol important în realizarea filtrării glomerulare, întrucât se poate desfășura chiar și în lipsa unor diferențe de presiune hidrostatică, depinzând exclusiv de gradientul de concentrație a moleculelor aflate de o parte și de alta a membranei filtrante. În ceea ce privește excreția anormală a hemoglobinei, difuziunea intervine cu o pondere de trei ori mai mare comparativ cu filtrarea. În situații când presiunea din căile urinare crește peste o anumită limită, menținerea filtrării glomerulare la valori scăzute se datorește, de asemenea, intervenției difuziunii.

În mod normal, la nivelul celor doi rinichi rezultă prin procesul de ultrafiltrare aproximativ 125—130 ml de urină primară în fiecare minut, ceea ce corespunde unei cantități de 170—180 de litri filtrat glomerular în 24 de ore. Acest volum este extras din cei peste 1 000—1 500 de litri de sânge care trec zilnic prin cei doi rinichi.

Prin ultrafiltrare și difuziune, toate substanțele aflate în mod normal în apa plasmatică apar în aceleași concentrații și în urina primară, cu excepția proteinelor, care ajung în spațiul urinar în cantități foarte mici (30 mg/dl). Identitatea dintre faza apoasă a plasmă și a urinei primare a fost dovedită încă de mult prin probe directe (micropuncții) și indirecte (ligatura vaselor tubulare, utilizarea frigului, toxicelor etc.).

Datorită formării unui ultrafiltrat atât de abundent, mod de lucru neeconomic la prima vedere, întreg lichidul extracelular poate fi zilnic filtrat de 12—16 ori prin glomeruli. Din această cantitate enormă filtrată nu este eliminată la exterior decât o mică parte.

**Determinarea valorilor filtrării glomerulare.** Până în prezent nu există, în mod practic, metode care să măsoare direct valorile filtratului glomerular. El se determină însă indirect, cu ajutorul metodelor de clearance.

Noțiunea de clearance a fost introdusă în fiziologia renală de către Van Slyke, prin aceasta înțelegându-se capacitatea rinichiului de a depura plasma de diversele substanțe ce ajung în filtratul glomerular.

Măsurarea filtrării glomerulare, exprimată în termeni de clearance, definește deci volumul teoretic de plasmă depurat în fiecare minut la nivelul glomerulilor celor doi rinichi. Determinarea filtrării glomerulare se realizează cu ajutorul unor substanțe care trebuie să îndeplinească următoarele proprietăți:

- să treacă liber prin membrana filtrantă;
- să fie biologic inerte;
- să nu se reabsoarbă și să nu se secrete prin tubii uriniferi;
- să nu se metabolizeze sau depoziteze în rinichi sau în restul organismului;
- să nu fie toxice și să nu influențeze funcția renală;
- să poată fi dozate cu precizie în sânge și urină.

Substanța care îndeplinește cel mai bine aceste condiții este inulina, polizaharid vegetal cu greutate moleculară de 5 200.

Clearance-ul inulinei se determină după următoarea formulă:

$$V_p = \frac{C_u \times V_u}{C_p}$$

în care:  $V_p$  = volumul de plasmă în ml epurat în timp de un minut;  $C_u$  = concentrația urinară a substanței în mg/dl;  $V_u$  = volumul de urină în ml/min;  $C_p$  = concentrația plasmatică a substanței în mg/dl.

Cantitatea de substanță (X) excretată este egală cu produsul dintre volumul de urină eliminat în unitatea de timp și concentrația sa urinară ( $V_u \times C_u$ ). Deoarece substanța utilizată nu se reabsoarbe și nici nu se excretă, ci se elimină numai prin filtrare, cantitatea de substanță eliminată prin urină va fi egală cu cantitatea de substanță filtrată. Cantitatea de substanță filtrată poate fi calculată prin înmulțirea concentrației substanței de filtrat cu volumul filtratului glomerular ( $V_p \times C_p$ ). Dar, concentrația substanței în filtrat este egală cu cea din plasmă. Deci,  $V_p \times C_p =$

$V_u \times C_u$ , de unde  $V_p = \frac{V_u \times C_u}{C_p}$  = volumul de plasmă epurat, adică volumul filtratului glomerular.

Deși este menținută în limite aproximativ constante, de 125—130 ml/min, filtrarea glomerulară poate fi influențată de diverși factori:

a) constricția arteriolei aferente scade fluxul sanguin la nivelul glomerulilor și presiunea intraglomerulară, reducând cantitatea de filtrat glomerular. Din contră, dilatarea arteriolei aferente crește presiunea intraglomerulară și, respectiv, sporește cantitatea de filtrat glomerular format;

b) constricția arteriolei eferente, din contră, crește rezistența la scurgere a sângelui prin glomerul și presiunea intraglomerulară, măbind volumul filtratului glomerular.

Cu totul deosebită este situația când constricția arteriolei eferente este puternică și de lungă durată. În acest caz, fluxul sângelui la nivelul glomerulilor începe să scadă, așa încât plasma rămâne pentru o mai lungă perioadă de timp în capilarele glomerulare și o mai mare parte din apa plasmatică scapă la acest nivel în capsulă. În același timp, însă, presiunea coloidosmotică a plasmei crește excesiv, determinând o scădere paradoxală a filtrării glomerulare în ciuda unei presiuni glomerulare crescute;

c) stimularea moderată a fibrelor nervoase simplice de la nivelul rinichiului produce o constricție proporțională atât a arteriolei aferente, cât și a celei eferente, fără modificări ale filtrării glomerulare. Excitarea cu o intensitate mare a acelorași fibre induce un efect diferit, deoarece constricția arteriolei aferente este mai puternică decât a arteriolei eferente, așa încât cantitatea de lichid filtrat la nivelul glomerulilor se reduce;

d) variațiile în plus sau în minus ale presiunii arteriale sistemice, chiar în limitele de acțiune ale fenomenului de autoreglare, se însoțesc de modificări pasagere corespunzătoare ale volumului de filtrat glomerular. Dimpotrivă, creșterea presiunii arteriale peste valoarea de 200 mmHg determină o sporire proporțională a volumului filtratului glomerular și, implicit, a cantității de urină eliminată, iar scăderi presionale la valori de 35—40 mmHg se însoțesc de blocarea procesului de filtrare glomerulară;

e) creșterea sau scăderea concentrației proteinelor plasmatice determină modificări ale volumului filtratului glomerular, prin modificarea presiunii coloidosmotice. O presiune coloidosmotică ridicată determină scăderea cantității filtratului glomerular și, din contră, reducerea presiunii coloidosmotice produce creșterea filtrării glomerulare. Astfel, după ingestia unei cantități mari de apă, lichidele organismului prezintă un anumit grad de diluție și, deci, scăderea presiunii coloidosmotice. La rândul său, reducerea presiunii coloidosmotice cu 2—3 mmHg este urmată de creșterea cu până la 15—20% a volumului filtratului glomerular;

f) starea membranei filtrante: creșterea permeabilității membranei filtrante, așa cum se întâmplă în timpul efortului fizic sau al sarcinii,

este urmată de trecerea în urină a unor proteine cu greutatea moleculară mai mare de 70 000. Printr-un mecanism similar, glomerulonefritele, nefrozele, sclerozele renale determină variații ale volumului de filtrat glomerular.

Scăderea capacității de filtrare a glomerulilor duce la tulburări grave în organism, cum ar fi: acumularea de apă și electroliți, fenomen cunoscut sub numele de sindrom de hiperhidratare. Anumite afecțiuni ca: ocluzia intestinală, diareile profuze, fistulele digestive, diverse tulburări hidro-electrolitice, prin deshidratarea organismului, au drept consecință, de asemenea, scăderea volumului de filtrat glomerular.

## 11.2.2. FUNCȚIILE TUBULARE

Urina primară, rezultat al ultrafiltrării plasmei sanguine la nivelul glomerulilor renali, trece de la nivelul capsulei Bowman în sistemul tubular. Primul segment în care ajunge ultrafiltratul glomerular este tubul contort proximal. La acest nivel, urina primară este izotonă cu plasma. Străbătând apoi traiectul ramului descendent al ansei Henle ajunge la capătul distal al acesteia sub formă de urină hipertonică. În continuare, urina urmează porțiunea ascendentă sau segmentul gros al ansei și tubul distal. În acest teritoriu, urina devine din nou izotonă, pentru ca în tubul colector lichidul tubular să fie hipoton sau hipertonic, în funcție de starea de hidratare a organismului în momentul respectiv. De remarcat că pe acest parcurs unele elemente componente ale ultrafiltratului glomerular dispar complet; este cazul glucozei, aminoacizilor, ionilor de bicarbonat etc., iar altele își ajustează concentrația lor urinară în funcție de necesitățile organismului.

În același timp, cantitatea filtratului glomerular se reduce foarte mult, așa încât volumul de urină eliminată din vezică este doar de 1 200—1 500 ml/24 de ore. Din cele relatate anterior, în fiziologia renală tubul intervine prin două funcții majore:

— de economisire a substanțelor care au fost antrenate în cantități enorme prin filtrare glomerulară, dar care sunt necesare organismului. Acest proces de economisire a căpătat numele de reabsorbție tubulară;

— de completare a procesului de depurare a organismului, început la nivelul glomerulului. Această funcție joacă rol nu numai de eliminare a substanțelor străine, ci și a unui grup restrâns de substanțe endogene care se cer mai rapid eliminate decât o poate face însuși abundentul filtrat glomerular. Este vorba despre secreția (excreția) tubulară.

Reabsorbția tubulară. Reabsorbția tubulară este procesul de trecere a unor constituenți din urina primară în torrentul sanguin prin fenomene de transport pasiv și activ.

Din cantitatea enormă de ultrafiltrat glomerular cu conținut aproape identic cu al plasmei sanguine se reabsorb 99% la nivelul diverselor porțiuni ale tubilor uriniferi.

Cea mai mare parte a reabsorbției are loc la nivelul tubilor proximali, reprezentând 80% din întregul proces. Reabsorbția proximală re-



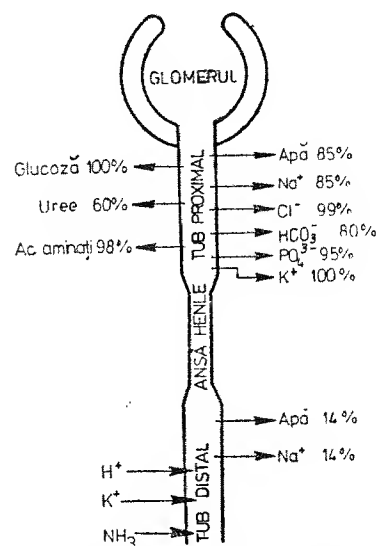


Fig. 354. Desfășurarea procentuală a procesului de reabsorbție la nivelul diverselor segmente ale tubului urinifer.

trecerea din torentul sanguin al vaselor peritubulare în lumenul tubular a unor ioni ( $H^+$ ,  $K^+$ ), a ureei, amoniacului, acidului hipuric sau a unor substanțe toxice, medicamentoase, care au ajuns în organism în mod accidental sau incidental.

De remarcat că, deși prezent în aceeași proporție în ultrafiltratul glomerular ca și în plasmă, ionul de potasiu este eliminat în urina finală datorită excreției sale la nivelul tubului distal. Ureca ultrafiltrată este în mare parte reabsorbită, dar ea apare într-o concentrație mult sporită în urina finală.

Prin procesul de excreție-secreție se realizează îndepărtarea principalilor produși toxici din plasmă. Gradul de purificare a plasmei poate fi urmărit, de asemenea, prin intermediul coeficientului de depuratie plasmatică (*clearance*) a unor substanțe care sunt prelucrate în acest mod.

**Rolul tubului proximal.** Principalele funcții ale tubului proximal sunt:

- a) reabsorbția celei mai mari părți din apa și substanțele solvite, filtrate la nivel glomerular;
- b) reabsorbția prin endocitoză a cantităților reduse de proteine care au traversat membrana glomerulară;

prezintă reabsorbția obligatorie, restul de 19% se petrece la nivelul tubilor distali și reprezintă reabsorbția facultativă. Procesele de reabsorbție prezintă mari fluctuații în segmentul distal al tubului, fiind dependente de numeroși factori umorali, dar îndeosebi hormonal, și, pentru acest motiv, ea a fost catalogată drept facultativă, desfășurându-se în funcție de necesitățile organismului. La nivelul tubilor proximali se reabsorb în întregime: glucoza, mari cantități de apă (85%),  $Na^+$  și cationii în general, acizii aminați (98%),  $Cl^-$  (99%),  $HCO_3^-$  (80%),  $PO_4^{3-}$  (95%),  $K^+$  (100%), ureea (60%) etc. În ceea ce privește nivelul tubular la care are loc reabsorbția, acesta diferă de la substanță la substanță. În același timp, există variații cantitative ale reabsorbției diverselor substanțe (fig. 354).

**Excreția și secreția tubulară.** Aceste procese sunt mult mai importante la animalele inferioare și, mai ales, la acelea care nu prezintă glomeruli (aglomerulate). La om este reprezentată de

c) favorizarea eliminărilor de produși finali de catabolism fie prin limitarea reabsorbției lor tubulare (ureea și acidul uric), fie prin procesul de secreție (acidul uric, acizi și baze organice endogene);

d) începerea procesului de acidifiere a urinei, sinteza și secreția de amoniac, participând astfel la excreția produșilor acizi de metabolism;

e) secreția unor medicamente introduse în organism;

f) sinteza principalului metabolit activ al vitaminei D (1,25-dihidroxicalciferol) din 25-hidroxicalciferolul de origine hepatică.

Aceste activități, care se desfășoară la nivelul tubului proximal, sunt modulate în principal de factori intraluminali și peritubulari.

**Factorii intraluminali.** Creșterea debitului masic al substanțelor dizolvate ca rezultat al creșterii fie a debitului tubular, fie a concentrației acestor substanțe antrenează o creștere a reabsorbției proximale. Această ajustare a reabsorbției proximale la debitul masic pare să fie explicat în mod esențial prin creșterea concentrației medii a substanțelor în momentul în care debitul crește.

*In vivo*, reabsorbția proximală variază direct proporțional cu debitul de filtrare glomerulară, atât pentru apă, cât și pentru cea mai mare parte a substanțelor solvite. Există, deci, un „echilibru glomerulo-tubular” exprimat pentru o substanță dată prin constanța raportului între cantitatea de substanță reabsorbită la nivelul tubului și cantitatea filtrată. Echilibrul glomerular funcționează în vederea limitării aportului de apă și substanțe solvite către porțiunea distală a nefronului, a cărui capacitate de transport este limitată.

Creșterea debitului tubular proximal influențează în aceeași măsură și secreția anumitor substanțe. Este cazul amoniacului, al cărui debit de difuziune din celulă în urină crește direct proporțional cu creșterea debitului urinar tubular și, în acest mod, se neutralizează o cantitate mai mare de  $H^+$  secretați de celulele tubulare, întrucât amoniacul se transformă cu ușurință în radical amoniu ( $NH_4^+$ ).

**Factorii fizici peritubulari.** Lichidul tubular (apa și elementele solvite), odată trecut din lumen în interstițiul peritubular, trebuie să intre în capilarul peritubular traversând endoteliul acestuia. Această a doua etapă se realizează prin intermediul factorilor fizici: diferența de presiune hidrostatică, coloidosmotică și, în mod accesoriu, datorită particularităților de permeabilitate pentru proteine ale capilarelor peritubulare. Rezultanta interacțiunii acestor factori este de 15–20 mmHg în direcția interstițiu-lumen capilar, realizând astfel trecerea apei și a elementelor solvite în capilar. Este lesne de înțeles că variații ale factorilor sus-menționați vor putea să modifice și reabsorbția tubulară proximală.

În acest caz, sunt posibile două mecanisme. Unul dintre acestea, denumit generic „back-leak” (scurgere îndărăt), ar fi responsabil de creșterea presiunii în spațiul intercelular limitat de membrana bazală și membranele latero-bazale dintre două celule (fig. 355). Acest fenomen poate să se dezvolte fie printr-o creștere a presiunii hidrostatice sau diminuarea presiunii coloidosmotice a sângelui din capilarele peritubulare. Creșterea presiunii în spațiul intercelular ar disocia joncțiunile strânse,

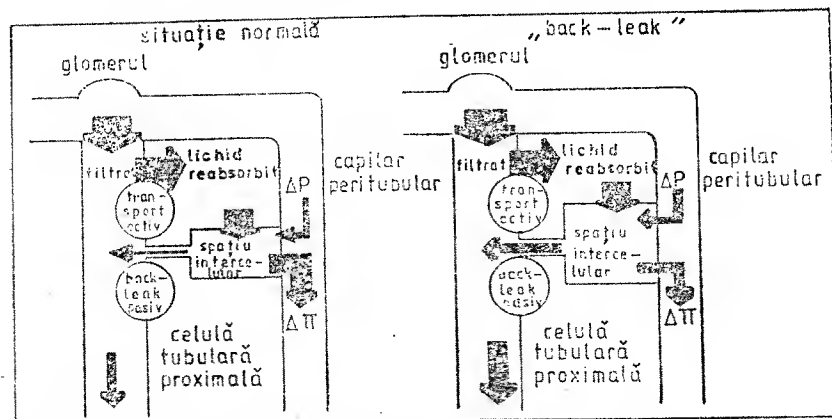


Fig. 355. Efectele factorilor peritubulari în procesul de reabsorbție la nivelul tubului proximal (ipoteza „back-leak”).  $\Delta P$ , diferență de presiune.  $\Delta \pi$ , diferență osmotică.

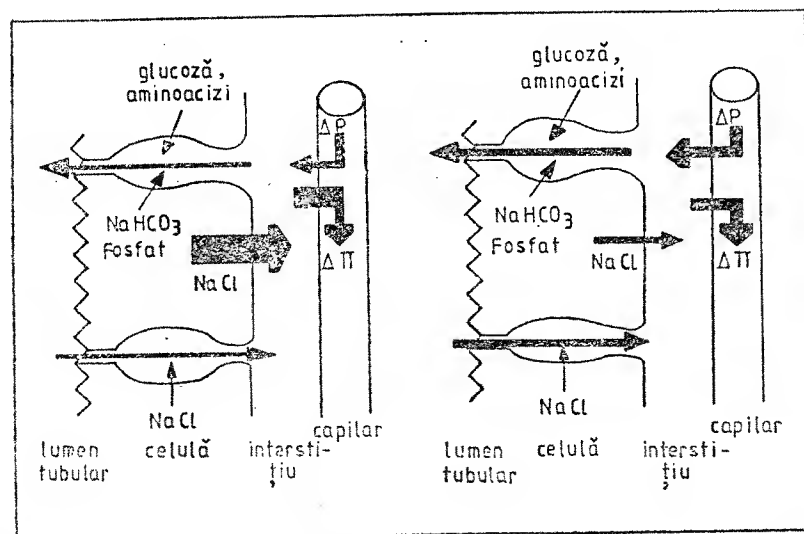


Fig. 356. Nouă ipoteză privind intervenția factorilor peritubulari în procesul de reabsorbție proximală.  $\Delta P$ , diferență de presiune.  $\Delta \pi$ , diferență osmotică.

facilitând astfel retrodifuziunea lichidului reabsorbit (apă și substanțe solvate) în lumenul tubular. Procesul de „back-leak” ar avea ca rezultat o diminuare a reabsorbției nete la nivelul tubului proximal.

Cercetări recente par să demonstreze existența unui flux net de apă transcelular și mai puțin sau deloc prin joncțiunile intercelulare. Se pare că o creștere a presiunii hidrostatice ar crește permeabilitatea joncțiunilor intercelulare pentru solviți (fig. 356). În acest caz, deplasarea solvenților s-ar face conform gradientelor de concentrație. În cazul anionului bicarbonic, aminoacizilor, glucozei, pentru care gradientul favorizează retrodifuziunea, s-a pus în evidență un flux pasiv de retrodifuziune a acestor substanțe. Dimpotrivă, în cazul clorului, pentru care gradientul favorizează reabsorbția, creșterea presiunii hidrostatice ar trebui să crească procesul de reabsorbție. În același timp, s-a demonstrat că o diminuare a concentrației protidelor peritubulare, deci și a presiunii coloidosmotice, diminuează reabsorbția activă transcelulară a NaCl.

În acest mod, creșterea presiunii hidrostatice și scăderea presiunii coloidosmotice, care apar în condițiile expansiunii acute a volumului extracelular, determină în ansamblu o scădere a reabsorbției solviților și, consecutiv, o diminuare a reabsorbției transcelulare a apei. O situație opusă apare în cazul în care crește rata filtrării glomerulare, determinând și creșterea reabsorbției proximale.

**Rolul tubului distal.** Tubul distal, care se întinde între ansa Henle și canalul colector cortical, reprezintă o formațiune heterogenă din punct de vedere funcțional. Astfel, în prima parte a sa are loc reabsorbția activă a sodiului și calciului.

Următoarele porțiuni au celule cu proprietăți funcționale diferite. Celulele principale se caracterizează prin procese de reabsorbție a Na<sup>+</sup> și secreție de K<sup>+</sup> ce depind de activitatea Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPazei, care funcționează la nivelul polului bazal al celulei. Alte celule, numite intercalare, sunt specializate fie în secreția de H<sup>+</sup>, fie de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. În acest sector, hormonul antidiuretic crește permeabilitatea pentru apă, iar aldosteronul crește activitatea pompelor de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> și a secreției de H<sup>+</sup>, în timp ce la nivelul polului luminal al celulei crește permeabilitatea membranelor pentru Na<sup>+</sup> și K<sup>+</sup>.

**Rolul tubului colector.** Canalul colector prezintă, de asemenea, o mare variabilitate funcțională de la o zonă la alta.

În porțiunea sa corticală se petrec aceleași procese descrise pentru segmentele terminale ale tubului distal.

Segmentul care traversează zona medulară externă se caracterizează prin procese de secreție activă a ionilor de H<sup>+</sup>. În acest sector se formează NH<sub>3</sub> și fosfat acid, în schimb diminuează schimburile active de Na<sup>+</sup> și K<sup>+</sup>, pentru a face loc schimburilor pasive în sens invers. În această parte a tubului contort, aldosteronul nu mai are efect decât asupra secreției ionilor de hidrogen.

În partea inițială a tubului colector care traversează zona medulară internă, hormonul antidiuretic are acțiunea maximală asupra permeabilității pentru apă și mai puțin pentru uree, producându-se o reabsorbție

proporțională de apă și concentrarea ureei, în timp ce, în ultima porțiune (papilară), permeabilitatea peretelui tubular pentru urce este controlată de către hormonul antidiuretic. Celulele principale din structura tubului colector care traversează zona medulară internă desăvârșesc procesul de reabsorbție a  $\text{Na}^+$  și de acidifiere a urinei, al cărei pH poate să scadă până la valori de 5.

#### 11.2.2.1. Mecanismul transporturilor tubulare renale

Reabsorbția și secreția tubulară a majorității substanțelor se realizează prin procese de aceeași natură, dar care diferă între ele numai prin direcția în care se efectuează schimbul de substanțe. Caracterul activ sau pasiv al transportului este discutat atât pentru reabsorbția, cât și pentru secreția tubulară. Reabsorbția și secreția activă presupun existența unor mecanisme enzimatice, capabile să preia și să transporte din, sau înspre lumenul tubular diferite substanțe organice sau minerale împotriva gradientelor de concentrație sau electro-chimice.

De multe ori, același mecanism enzimatic asigură transportul mai multor constituenți, de obicei înrudiți, din filtratul glomerular. Dar și în cazul unor mecanisme de transport mai strict specializate există numeroase verigi enzimatice comune sau puncte de interferență ale acestora, care implică o concurență a mai multor substanțe pentru folosirea aceluiași lanț enzimatic. În acest sens, așa-numita inhibiție competitivă se poate manifesta între substanțe având în mod normal un transport în același sens sau în sens invers. Din acest motiv, se observă că diferitele substanțe traversează peretele tubular în manieră diferită.

Mărirea reabsorbției și secreției active poate fi limitată cantitativ de un anumit plafon, care ține de existența unei capacități maxime de transfer la nivelul celulelor tubulare. Astfel, reabsorbția glucozei, fosfatului, acidului uric, acidului ascorbic și a unor aminoacizi, ca, de altfel, și secreția acizilor organici slabi și a bazelor organice puternice se realizează printr-un mecanism de transport activ limitat la o anumită capacitate de transport enzimatic — Tm (transport maxim).

În cazul altor substanțe, procesul de reabsorbție sau secreție activă nu depinde de saturarea unor mecanisme enzimatice de transport, ci de mărirea gradientului de concentrație care există între polul luminal și cel capilar al celulei tubulare. Pe de altă parte, acest tip de transport depinde de timpul de contact al ultrafiltratului cu epiteliul tubular. Reabsorbția sodiului și bicarbonatului, ca și secreția potasiului și a ionilor de hidrogen se realizează prin mecanisme de acest tip.

Ambele modalități de transfer discutate anterior se produc cu cheltuială de energie, sunt, deci, forme ale transportului activ.

În afara transportului activ, există un alt tip de mecanisme de transport, numit, deoarece nu cere cheltuială energetică, transport pasiv, și care se realizează prin simplă difuziune. Procesul ascultă de legi pur fizice (gradientele osmotice, de concentrație, electrice etc.) și presupune o mare difuzibilitate a substanței în cauză prin membrana celulară.

Prin acest mecanism se reabsorb ureea, apa și se secretă  $\text{NH}_3$  și roșu neutru etc.

Noțiunea de Tm se aplică atât reabsorbției, cât și secreției tubulare active.

La concentrații plasmatice mici ale glucozei și acidului paraaminohipuric (PAH), ca prototipuri de substanțe transportate activ prin Tm, cantitățile prezentate tubilor renali sunt în întregime reabsorbite și, respectiv, secretate. Pe măsură ce concentrațiile plasmatice ale celor două substanțe cresc, crește și cantitatea care ajunge la nivelul tubilor renali (încărcarea tubulară); ele vor fi însă reabsorbite, respectiv, secretate în totalitate, atât timp cât încărcarea tubulară nu depășește capacitatea enzimatică de transport a celulelor tubulare. Din momentul în care această capacitate de transport a fost depășită, glucoza apare în urină, iar secreția PAH scade față de nivelul concentrației în plasmă.

Prin definiție, deci, un maxim al transportului poate fi atins numai atunci când celulele tubulare se pot afla în prezența unor cantități de substanțe mai mari decât acelea pe care le pot transporta.

**Mecanismul reabsorbției glucozei.** Cantitatea de glucoză din sânge (glicemia) se menține prin mecanisme nervoase și umorale la valori relativ constante și este în jur de 1 g/l. În aceste condiții, așa cum am mai arătat, glucoza filtrată la nivelul glomerulilor este în totalitate reabsorbită pe parcursul primei treimi a tubului proximal, așa încât, în mod normal, ea nu apare deloc în urina finală.

Mecanismul reabsorbției glucozei este relativ bine cunoscut. Într-un prim moment, hexokinaza bogat reprezentată în membrana celulară a tubului proximal transformă glucoza în glucoză 6-fosfat. Într-o a doua etapă, sub acțiunea glucozo-6-fosfatazei, esterul fosforic al glucozei pune în libertate glucoza, care difuzează prin celula tubulară și este retrimisă în circulație. Un argument în favoarea acestei păreri este și faptul că fluorizina inhibă reabsorbția glucozei. Se știe că fluorizina blochează fosforilarea și, astfel, produce glucozurie, sindrom realizat în cursul diabetului renal.

În mod normal, până la concentrații de 1,7—1,8 g/l, glucoza este în întregime reabsorbită la nivelul tubului proximal. Peste aceste valori ale glicemiei, în urină apar cantități mici de glucoză. De altfel, în momentul apariției glucozuriei există o încărcare tubulară egală cu 220—250 mg/min. Întrucât se pare că o parte din nefroni au o capacitate de transport mai crescută, reabsorbția glucozei filtrate continuă să se producă din ce în ce mai mult pe măsură ce cresc valorile glicemiei. Capacitatea de reabsorbție a tuturor nefronilor este depășită atunci când încărcarea tubulară ajunge la 350—400 mg/min. Pentru orice creștere ulterioară a valorilor glicemiei, excreția urinară a glucozei crește paralel cu cantitatea filtrată (fig. 357).

Din figură se observă că glucoza filtrată crește proporțional cu creșterea concentrației ei plasmatice — dreapta ce trece prin origine. De asemenea, se poate observa că în urină apare glucoză numai după ce concentrația sa plasmatică depășește 1,8 mg/dl.

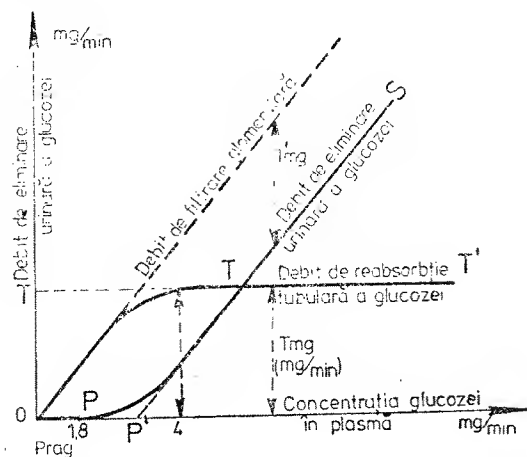


Fig. 357. Dinamica filtrării și reabsorbției glucozei la nivelul rinichiului. P, limita reabsorbției maxime a glucozei (transport maxim). Tmg, transportul maxim în mg.

Cantitatea de glucoză din urină crește după curba (P—S) până la o glicemie în jur de 4 g/l pentru ca, după această valoare, cantitatea de glucoză eliminată să crească în paralel cu cantitatea de glucoză filtrată. Curba OT' ne indică dinamica reabsorbției tubulare a glucozei.

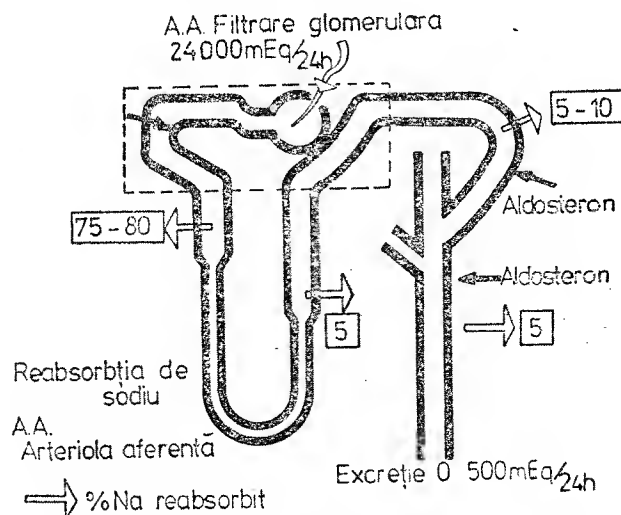


Fig. 358. Reabsorbția procentuală a ionului de sodiu la nivelul diverselor segmente ale tubului urinar. AA, procentaj de reabsorbție a sodiului.

**Reabsorbția tubulară activă a sodiului.** Anterior am arătat că tot prin mecanism activ se reabsorb sau secretă și unele substanțe care nu depind de saturarea unor mecanisme enzimice.

Urina primară conține sodiu sub formă de:  $\text{NaCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , etc., în concentrații practic identice nivelului lor plasmatic.

Din cei aproximativ 24 000 mEq filtrați zilnic prin glomeruli, se reabsorb prin tubul renal în proporție de 99,6% (fig. 358).

La nivelul tubului proximal, sodiul este transportat activ doar pe fața celulei care vine în contact cu lichidul peritubular. Procesul de transport activ este rezultatul activității unui complex enzimatic de natură ATPazică, localizat la nivelul membranei celulare. ATPaza este principala enzimă hidrolitică a ATP, în timp ce ATP este sursa de energie a acestui sistem.

Transportul activ al sodiului în afara celulei tubului contort proximal, înspre lichidul peritubular, diminuează concentrația acestuia în interiorul celulei. Din cauza concentrației scăzute a sodiului din interiorul celulei, acesta difuzează din lumenul tubular în interiorul celulei conform gradientului de concentrație, procesul fiind favorizat și de marea permeabilitate a suprafeței luminale la difuziunea sodiului.

Pătrunderea sodiului din urina primară în interiorul celulei tubului proximal este favorizată de două particularități ale acesteia: suprafața mare de contact cu lichidul tubular și apariția unui gradient electric (fig. 359).

Celulele epitelului tubului contort proximal înfățișează cea mai complexă structură. Existența a numeroase filamente protoplasmice crește de aproximativ 40 de ori suprafața versantului luminal al celulei, creând o suprafață totală de schimb de 40—50  $\text{m}^2$  la nivelul celor doi rinichi. Invaginațiile membranelor laterale și ale polului bazal al celulei proximale realizează un număr însemnat de septuri intracelulare, creând astfel un adevărat spațiu intercelular. Mitocondriile sunt prezente în număr mare și au o orientare regulată caracteristică. Prezența acestor numeroase citomembrane facilitează reacțiile enzimice de la nivelul mitocondriilor, înlesnind astfel difuziunea produselor rezultate. De altfel, marginea „în perie” existentă pe versantul luminal și labirintul creat de citomembrane sunt mijloace specifice care au capacitatea de a favoriza reabsorbția glucozei, apei și electroliților. Tot la nivelul acestor membrane au loc fenomene de catabolizare a proteinelor normale sau patolo-

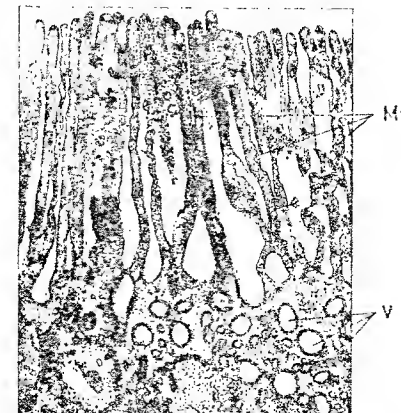


Fig. 359. Aspect electronomicroscopic al polului luminal al celulei tubului proximal. Mv, microvili apicali. V, vacuole.

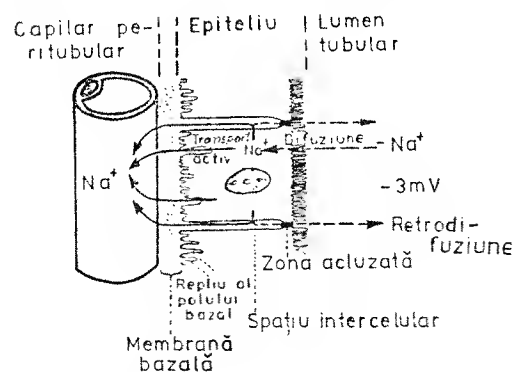


Fig. 360. Mecanismul de transport al  $\text{Na}^+$  la nivelul tubulului contort proximal.

gice scăpate în ultrafiltratul glomerular. În procesul de catabolism proteic de la acest nivel, mitocondriile au un rol deosebit, întrucât s-a constatat frecvent o evoluție paralelă între creșterea densității electronoptice a acestor structuri subcelulare și înmulțirea picăturilor hialine în cursul proteinuriilor (fig. 360).

$\text{Na}^+$  pătrunde în celula tubulară proximală din lumenul nefronului datorită unui gradient electric. Transportul activ de  $\text{Na}^+$  în afara celei creează un potențial electric de  $-70 \text{ mV}$  în interiorul celei în raport cu lichidul peritubular. Difuziunea  $\text{Na}^+$  din lumenul tubular în interiorul celei descrește potențialul electric din interiorul tubului la  $-20 \text{ mV}$ . Se creează astfel un gradient electric de  $50 \text{ mV}$  între lumen și interiorul celei epiteliale, cu negativitatea în celulă. Acest gradient electric acționează ca o forță care atrage ionul de  $\text{Na}$  din lumen în interiorul celei epiteliale. La nivelul tubilor distal și colector, reabsorbția de sodiu este de 5—6 ori mai mică în comparație cu reabsorbția proximală, dar are semnificații multiple în reglarea excreției renale a acestui ion (fig. 361).

Spre deosebire de reabsorbția proximală, transportul activ al sodiului la nivelul tubului distal se află sub dependența hormonală. Aldosteronul controlează această reabsorbție, favorizând pătrunderea sodiului în mediul intracelular printr-o acțiune permisivă a proteinelor sintetizate în celula tubulară; această permează ar facilita intrarea apicală a sodiului. O altă posibilitate de acțiune s-ar realiza prin stimularea lanțurilor enzimactice care participă la producerea unor componente ai sistemului macroergic care aprovizionează pompa de sodiu. În sfârșit, reabsorbția distală s-ar realiza printr-o activare a pompei de sodiu sau prin formarea unei pompe noi de sodiu. Această nouă enzimă este tot o ATPază,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -dependentă, dar, de data aceasta, acțiunea ei s-ar manifesta la nivelul polului bazal al celei tubulare.

Activitatea pompelor s-ar desfășura în sensul unei funcționări cuplate, având drept rezultat o reabsorbție activă a sodiului, realizată printr-un schimb ionic. Pentru fiecare ion de sodiu reabsorbit, celula

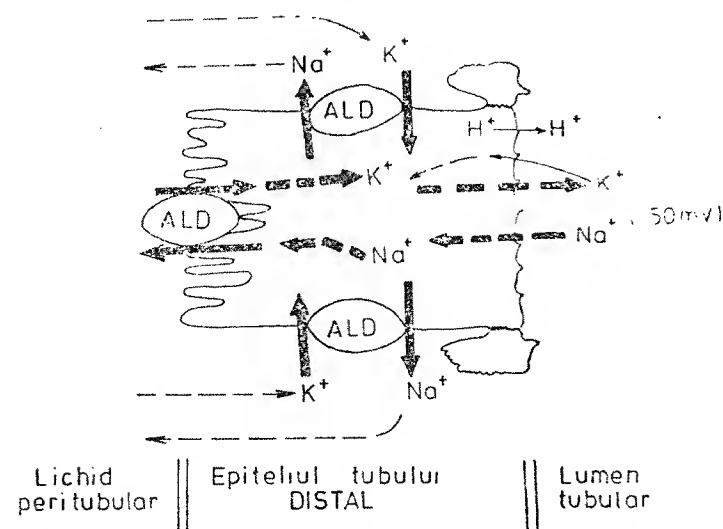


Fig. 361. Reabsorbția de  $\text{Na}^+$  în tubul distal. ALD, aldosteron.

tubulară elimină în lumen un ion de hidrogen sau un ion de potasiu. O altă caracteristică a reabsorbției distale a sodiului este și aceea că datorită ei se ajustează cantitatea de  $\text{Na}$  eliminată la exterior prin intermediul urinei. Deci, reabsorbția distală este în funcție de necesitățile de eliminare sau conservare a  $\text{Na}^+$  în organism. Modul în care se desfășoară această reabsorbție evidențiază, în același timp, și influența pe care o exercită asupra transportului de  $\text{Na}$  timpul de contact al lichidului tubular cu epiteliul tubului distal. Dacă fluxul urinar din acest segment este mult crescut, se va scurta corespunzător și timpul aflat la dispoziția lichidului tubular pentru realizarea schimburilor ionice. În acest caz, deși osmolaritatea urinei va fi scăzută, cantitatea de sodiu eliminat prin urină va crește. Rezultatul respectiv se obține indiferent de mecanismul creșterii vitezei de circulație a lichidului tubular (diureza osmotică sau apoasă etc.).

Transportul activ al sodiului în regiunea distală a nefronului reprezintă, în același timp, unul din mecanismele principale prin care se realizează și mențin diferențele de osmolaritate între diferitele regiuni ale rinichiului. Acest gradient osmotic este absolut necesar mecanismului de concentrare și diluție a urinei. În procesul de transport al  $\text{Na}$  prin tubi către plasma sanguină intervine și renina prin octapeptidul activ — angiotensina II, care își realizează efectele atât prin mecanism direct celular, cât și indirect, prin modificări de hemodinamică (fig. 362).

**Reabsorbția apei.** Dacă apa se filtrează integral și fără intervenția unor mecanisme particulare la nivelul glomerului și numai în funcție de

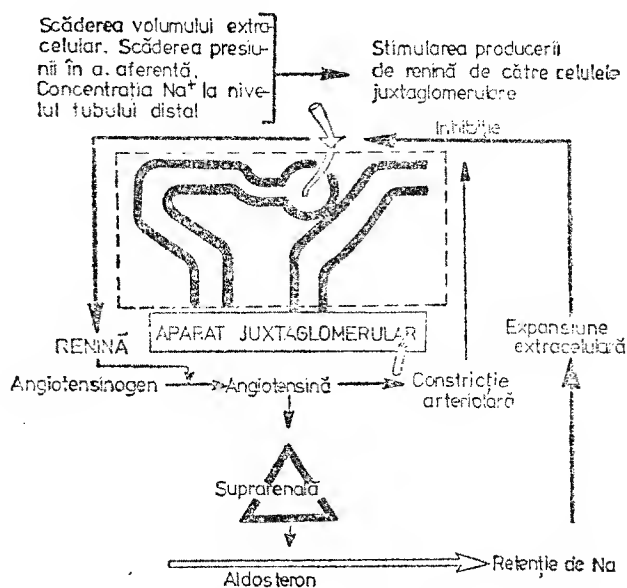


Fig. 362. Participarea sistemului renină-angiotensină la procesul de reabsorbție a  $\text{Na}^+$  la nivelul tubului distal.

anumiți parametri fizici obligatorii, procesul de prelucrare pe care îl suportă urina primitivă de-a lungul segmentelor tubulare este mult mai complex (fig. 363).

În concepția lui Smith (1951), acceptată în parte și astăzi, în segmentul tubular proximal reabsorbția activă de sodiu este urmată de o retroresorbție pasivă (80%), dar obligatorie, a apei, care afectează 7/8 din apa filtrată. La nivelul ansei Henle se reabsorb 6% din cantitatea de apă filtrată. Se pare că reabsorbția apei se face numai la nivelul segmentului descendent al ansei. În schimb, la nivelul tubului contort distal, 9% din apa filtrată se reabsorb, iar în tubul colector 4%. Reabsorbția apei la nivelul tubului contort distal și al tubilor colectori se face în prezența ADH.

Transportul ionului de potasiu prin epiteliu tubular. Filtrat în concentrație echivalentă cu valoarea sa din plasmă, 4 mEq/l, ionul de potasiu este excretat prin urină doar în cantitate de aproximativ 15% din valoarea sa filtrată. Dacă însă se administrează unui subiect săruri de potasiu în cantitate crescută sau dacă secreția ionilor de hidrogen este inhibată, ionul de potasiu se elimină mult mai mult, ajungând până la o valoare de aproximativ două ori față de fluxul de filtrare. Aceste observații scot în evidență clar existența, alături de fenomenele de reab-

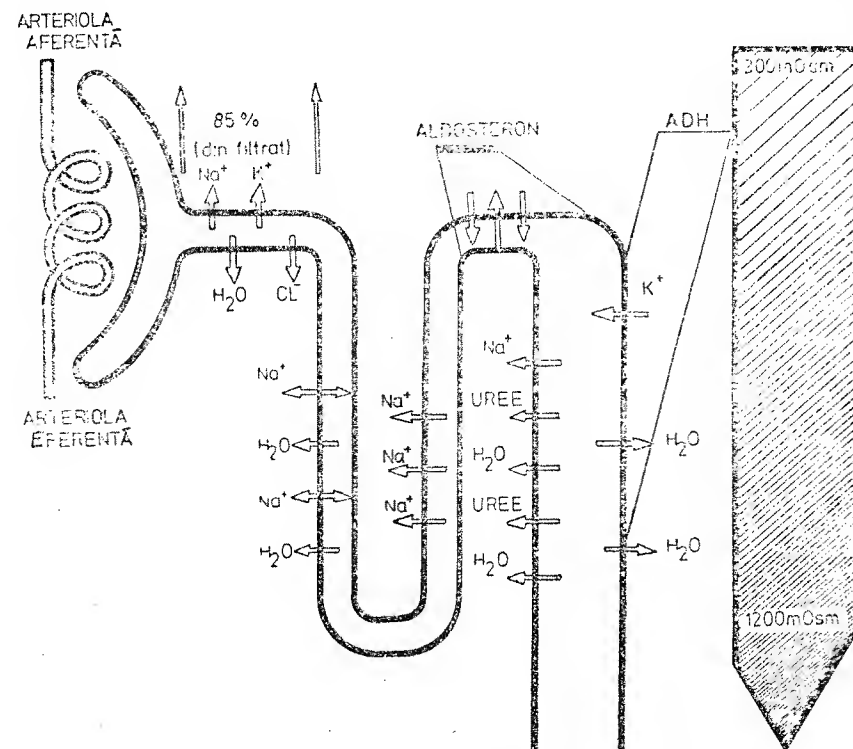


Fig. 363. Etapele de reabsorbție a apei, sodiului, potasiului și ureei de-a lungul tubului urinifer.

sorbție, și a procesului de secreție a acestui ion de-a lungul tubului urinifer (fig. 364).

Procese de reabsorbție a ionilor de potasiu au loc cu precădere la nivelul tubului contort proximal. Trecerea  $\text{K}^+$  din urina primară prin epiteliul proximal se realizează prin fenomene de transport activ, întrucât, chiar atunci când concentrația potasiului este scăzută, acest ion este reabsorbit datorită unei forțe electrice furnizate de negativitatea relativă a lumenului tubular față de lichidul interstițial peritubular. Acest proces de reabsorbție continuă și după trecerea de tubul contort proximal, deoarece în tubul distal ajunge o mică fracțiune de  $\text{K}^+$  filtrat (fig. 365).

La nivelul tubului contort distal, ionul de potasiu este în general secretat în urină la schimb cu ionii de sodiu. Acest proces continuă și în tubul colector, fiind rezultatul unui gradient electric ridicat, cu negativitatea în lumenul tubular, realizat de reabsorbția activă a  $\text{Na}^+$ . Acest



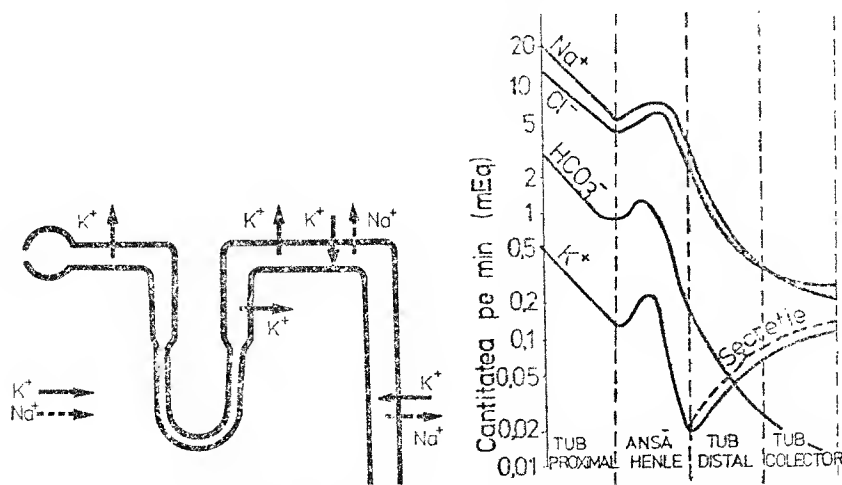


Fig. 364. Bilanțul ionului de potasiu la nivelul rinichiului.

gradient electric determină ionii de potasiu să difuzeze în urină prin membrana celulei distale, care prezintă o mare permeabilitate pentru ionul respectiv. Singura forță care se opune este însă transportul activ de  $K^+$  din lumenul tubular. Cantitatea de potasiu secretat de-a lungul porțiunii distale a nefronului este în funcție de balanța dintre aceste două procese. Dacă rezerva de sodiu este reabsorbită înainte de capătul nefronului, forța generată prin transportul  $Na^+$  scade și atunci  $K^+$  este preluat din urină în cantități foarte mari, chiar și la acest nivel.

Eliminarea  $K^+$  la nivelul rinichiului depinde astfel de mai mulți factori:

- concentrația intracelulară a  $K^+$  și, în mod particular, în celulele tubulului renal. Eliminarea sa este, în schimb, foarte puțin influențată de nivelul potasemiei;
- cantitatea de sodiu ce trebuie reabsorbită;
- necesitățile de excreție a ionilor de hidrogen de către tubii renali. Secreția de  $H^+$  tinde să reducă eliminarea  $K^+$  prin reducerea gradientului creat de reabsorbția  $Na^+$ ;
- capacitatea mecanismelor de schimb. Am arătat că reabsorbția activă a  $Na^+$  la nivelul tubulului distal este controlată de mineralocorticoizi. Existența unei secreții adecvate de aldosteron de către corticosuprarrenală întreține acest mecanism de transport;
- toleranța pentru ionul de potasiu. Deși mecanismul prin care se realizează nu este clar, se cunoaște observația că excreția potasiului este facilitată prin administrarea repetată a acestui ion.

**Transportul unor substanțe cu valoare nutritivă pentru organism.** În ultrafiltratul glomerular trec din plasma sanguină numeroase substanțe cu importanță nutritivă pentru organism. Dintre acestea cităm în primul rând glucoza, mici cantități de proteine, acizi aminați, vitamine etc. În mod normal, așa cum s-a arătat mai înainte, acestea sunt în totalitate sau aproape complet reabsorbite la nivelul tubului contort proximal.

O particularitate deosebită o prezintă mecanismul de reabsorbție a proteinelor. Este cunoscut faptul că aproximativ 30 g de proteine trec prin membrana filtrantă în decurs de 24 de ore. Aceasta ar reprezenta o pierdere enormă pentru organism dacă ele nu ar fi readuse în torențului circulator. Întrucât macromoleculele proteice au dimensiuni mult prea mari pentru a putea fi transportate prin mecanisme obișnuite, trecerea lor prin membrana celulei tubului proximal se realizează prin fenomene de pinocitoză. După ce proteina a fost introdusă în citoplasma celulară prin intermediul veziculației membranare, ea este hidrolizată de către enzime specifice în aminoacizii constituenți. Acești acizi aminați sunt apoi trecuți printr-un fenomen de transport activ, la nivelul membranei polului bazal al celulei proximale, în lichidul peritubular (fig. 366).

**Transportul ureei de-a lungul tubului urinifer.** Datorită reabsorbției apei, prin gradient osmotic, la nivelul tubului urinifer, concentrația ureei în lichidul tubular crește, astfel încât se realizează un gradient de concentrație pentru această substanță între compartimentul intranefronal și lichidul interstițial al rinichiului. Această diferență de concentrație obligă ureea să difuzeze din interiorul tubului către interstițiul renal.

Trecerea ureei, ca de altfel și a altor substanțe prin epiteliul tubular, este dictată, pe de o parte, de cantitatea de apă reabsorbită (realizarea gradientului), cât și de permeabilitatea membranei tubulare pentru substanța respectivă.

În general, permeabilitatea membranelor celulare pentru uree este suficient de ridicată. Datorită acestui fapt, în condițiile în care se produce concentrarea acestei substanțe în lichidul tubular, ea are tendința să retrodifuzeze spre spațiul interstițial. Totuși, este cunoscut faptul că, în urina finală, ureea este mult mai concentrată decât în plasmă. Acest fenomen este rezultatul variațiilor de permeabilitate a epiteliului diferitelor segmente ale tubului urinifer (situație discutată și în cazul transportului apei) și al mecanismului de menținere a unei concentrații ridicate de uree în părțile profunde ale medulei rinichiului. Cantitatea de uree filtrată la nivelul glomerulilor renali este în funcție de fluxul de filtrare glomerulară. Din această fracție filtrată, un procent de aproximativ 30—40 este reabsorbit la nivelul tubului proximal. Procese de difuziune a ureei din urină în spațiul interstițial se petrec și la nivelul tubului distal.

Datorită poziției particulare a vaselor sanguine în zona medulară a rinichiului, care realizează un adevărat dispozitiv de schimburi contracurent, ureea difuzată în interstițiul zonelor profunde nu poate fi

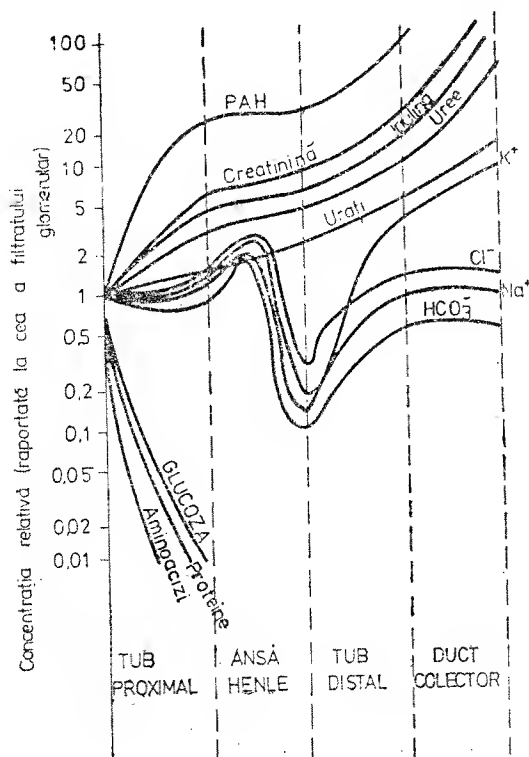
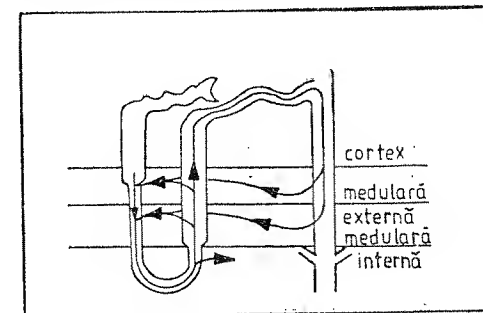


Fig. 366. Dinamica transportului unor substanțe organice și anorganice de-a lungul tubului urinifer.

reluată în torentul circulator, așa cum s-ar întâmpla în cortexul renal. Din această cauză, concentrația peritubulară a ureei în zonele medulare profunde este mult mai ridicată decât în urină. Fenomenul respectiv are consecințe funcționale deosebit de importante:

- cantitatea de uree pierdută de urină este redusă, deoarece gradientul de concentrație este redus;
- efectul osmotic al ureei din urina tubului colector este contrabalansat în cea mai mare parte de către ureea din spațiul interstițial;
- o parte din ureea intrată în ramul descendent al ansei Henle este recirculată prin sistemul tub distal-tub colector. Acest ultim proces a fost pus în evidență prin studii de micropuncție tubulară, care au arătat că urina primește de-a lungul ansei Henle o cantitate de uree echivalentă cu aproximativ jumătate din valoarea filtrată. În acest fel, o mare parte din ureea retrodifuzată din tubul colector este recirculată în tubul distal și doar o foarte mică parte este preluată de circulația sanguină a medulei.

Fig. 367. Desfășurarea procesului de reciclaj medular al soluțiilor.



**Reciclajul medular.** Procesul de reciclare medulară este reprezentat prin intrările în brațul descendent subțire al ansei Henle de uree, potasiu, amoniac și sodiu, care provin din porțiunea groasă a brațului ascendent în cazul  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NH}_4^+$ , ureei și din canalul colector medular în cazul  $\text{K}^+$  și ureei (fig. 367). În acest mod are loc o creștere a concentrației substanțelor respective în interstițiul medulei interne.

Acest reciclaj limitează, astfel, reabsorbția de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  și uree și/sau favorizează secreția de  $\text{NH}_3$  și  $\text{K}^+$ , permițând menținerea excreției unei anumite substanțe în ciuda unui debit urinar foarte scăzut în caz de restricție hidrică. De fapt, pentru substanțele transportate în canalul colector la nivelul zonei medulare interne, cum ar fi  $\text{Na}^+$  și ureea, care sunt reabsorbite,  $\text{NH}_3$  secretat și  $\text{K}^+$ , fie reabsorbit fie secretat, efectul variațiilor considerabile ale reabsorbției de apă (în cazul restricției hidrice sau încălcării apoase), responsabile de variațiile de concentrație în sens invers, ar putea să inducă variații importante ale transportului lor. În cazul restricției hidrice, concentrațiile luminale foarte crescute de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  și uree ar putea să antreneze o reabsorbție importantă a acestor ioni, iar ionii  $\text{NH}_4^+$  secretați ar trebui să fie în mare parte reabsorbiți.

Organismul evită aceste efecte prin posibilitatea de a realiza variații ale concentrației unei substanțe date în interstițiul medulei interne, în paralel cu concentrarea sa în lichidul tubular, în așa fel încât diferența de concentrare să rămână constantă. Deci, prin procesul de reciclare în medula rinichiului este posibilă această ajustare de concentrare.

#### 11.2.2.2. Mecanismele de diluție și concentrare a urinei

Faptul că rinichiul este capabil să elaboreze urină, a cărei densitate poate să varieze în limite foarte largi (1 000—1 050), a atras atenția specialiștilor în domeniul respectiv, întrucât nu există un mecanism activ (energetic) al transportului apei, iar, în același timp, orice mecanism osmotic trebuie să fie compatibil cu viața celulelor.

Dacă procesul de diluție a urinei poate fi ușor de imaginat printr-un fenomen de decuplare a reabsorbției substanțelor solvite de cea a apei,

DEBIT DE INTRARE = DEBIT DE IEȘIRE

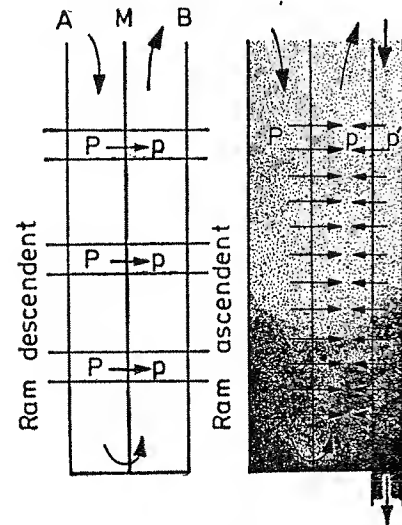


Fig. 368. Mecanismul fizic de concentrare prin contracurent. A, intrare. B, ieșire. M, difuziune membranară. P, permeabilizarea.

procesul de concentrare este departe de a fi ușor de explicat, întrucât sunt circumstanțe în care urina trebuie să fie atât de concentrată încât să se poată elimina maximum de produși nefolositori organismului și, în același timp, să se rețină cât mai multă apă.

Enunțat sub forma unei ipoteze încă din 1942 (Kuhn), „mecanismul de concentrare a urinei prin contracurent” are la bază observații de fiziologie comparată și confirmări de natură experimentală; el conține încă unele semne de întrebare legate de explicarea proceselor atât de diferențiate ce se petrec de-a lungul tubului urinifer și al celorlalte formațiuni intrarenale.

S-a observat că doar animalele care au rinichii dotați cu ansă Henle sunt capabile să realizeze o urină concentrată, iar osmolaritatea acesteia poate să ajungă la valori cu atât mai mari, cu cât această formațiune este mai bine dezvoltată (șoarecele de deșert). Dispoziția paralelă a celor două ramuri ale ansei Henle și a canalelor colectoare apropie foarte mult morfo-fiziologia renală de sistemele fizice care funcționează prin schimburi în contracurent și de multiplicare în contracurent (fig. 368).

Mecanismul fizic de concentrare prin contracurent presupune existența unui flux lichidian constant prin două tuburi comunicante despărțite de un perete permeabil la apă și impermeabil pentru solviți (A). Menținerea fluxului constant reclamă realizarea unei diferențe de presiune hidrostatică între capătul de adducție și cel de evacuare. Această diferență trebuie să fie cu atât mai mare, cu cât orificiul de comunicare dintre cele două ramuri este mai îngust. Practic, se poate considera că, în

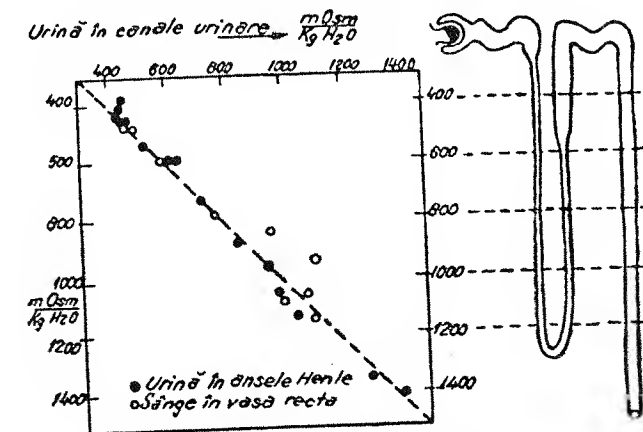


Fig. 369. Evoluția valorilor osmolarității în sens cortico-medular la nivelul parenchimului renal.

aceste condiții, presiunea este aproximativ constantă de-a lungul întregii ramuri descendente (P) și ascendente (p), dar cu valori mai mici în ramul ascendent. Datorită gradientului presional transversal, prin cloazonul M trece numai apa din compartimentul cu presiune hidrostatică mai mare (P) în cel cu joasă presiune (p), realizându-se o concentrare progresivă către zonele cele mai profunde ale sistemului.

Acest sistem poate fi completat cu un al treilea tub (B), lipit ramurii ascendente a sistemului „în U”. Dacă și peretele lor despărțitor este permeabil numai la apă, are loc același fenomen de concentrare a soluției către zonele inferioare. Ultimul model poate fi comparat cu dispoziția ansei Henle și a tubului colector în parenchimul renal.

Ulterior, Wirz și colaboratorii au pus în evidență prin micropuncție nefronală și interstițială o creștere progresivă a osmolarității lichidiene dinspre zona corticală spre medulara profundă. S-a observat astfel că presiunea osmotică a urinei finale depinde de gradientul osmolar cortico-medular.

Osmolaritatea normală a ultrafiltratului glomerular este de 300 mOsm/l și ea se echilibrează cu presiunea osmotică a lichidului interstițial de la același nivel. Cu cât se avansează către părțile cele mai profunde ale medulei, presiunea osmotică crește, ajungând la nivelul papilei renale între 1 200—1 400 mOsm/l. Originea acestei importante creșteri a osmolarității în zonele profunde ale medulei este, în special, rezultatul transportului activ al  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$ , dar și al transportului ureei și al altor ioni (fig. 369).

Menținerea gradientului de osmolaritate cortico-medular este nu numai rezultatul transportului activ de la nivelul ramurii ascendente și tubului colector, ci și al diferenței de flux sanguin între diversele zone ale

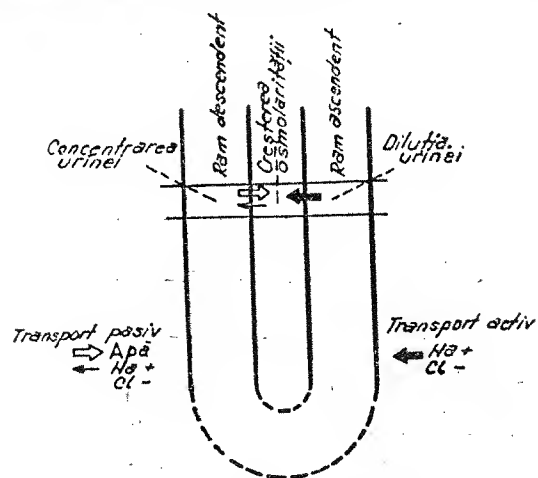


Fig. 370. Reprezentarea schematică a procesului de concentrare a urinei în ramul descendent al ansei Henle și în interstițiul renal.

rinichiului (1—2% din fluxul sanguin renal în medulara profundă, față de 80—90% în corticală), iar, pe de altă parte, și al dezvoltării unui mecanism de contracurent la nivelul ansei Henle și al vaselor drepte, tributare nefronilor juxtamedulari, care plonjează adânc în zona medulară (fig. 370).

Mecanismul contracurent se desfășoară într-un sistem în care lichidul se scurge într-un tub în formă de buclă alungită, în care cele două anse sunt foarte aproape una de cealaltă, în așa fel încât ele pot să-și schimbe diferiții constituenți. Dacă schimburile între cele două fluxuri se petrec în mod adecvat, acest sistem poate să ajungă să realizeze o concentrare importantă a substanțelor la nivelul vârfului buclei. Ramul descendent al ansei Henle se consideră a fi permeabil la apă, așa încât aceasta părăsește lumenul tubular datorită gradientului osmolar tub-interstițiu, realizându-se astfel concentrarea urinei către vârful ansei. Procesul de concentrare a urinei în ansă este amplificat de transportul activ al sodiului și clorului din ramul ascendent în interstițiu, iar, de aici, prin fenomenul de difuziune, în ramura descendentă, întrucât aceasta este permeabilă pentru ioni respectivi. Clorura de sodiu transportată în ramul descendent ajunge prin bucla ansei din nou în ramul ascendent, pentru a fi din nou transportată activ. Acești ioni se adaugă celor veniți odată cu filtratul glomerular și ajung în sistemul tubular, de unde, în aceeași măsură, sunt transportați în afara ramurii ascendente. Se observă, astfel, că nivelul clorurii de sodiu poate să crească considerabil în lichidul tubular, datorită, pe de o parte, fenomenului de retransport, iar, pe de altă parte, prin aportul constant al ionilor respectivi ca urmare a procesului de filtrare glomerulară. Acest mecanism realizat prin intermediul ansei Henle este numit „de contracurent multiplicator“, întrucât de fiecare dată

când ClNa reface un tur al circuitului în ansă își „multiplică“ concentrația în zona medulară.

Fluxul sanguin din vasele drepte realizează, de asemenea, un sistem care funcționează prin mecanism de concentrare prin contracurent, contribuind astfel la concentrarea clorurii de sodiu și a ureei la nivelul medularii (fig. 371). Particularitățile circulației sanguine în aceste vase determină scoaterea doar a unor cantități foarte mici de clorură de sodiu din interstițiul medular, menținându-se astfel puternicul gradient osmolar cortico-medular.

Datorită proceselor mai sus prezentate, osmolaritatea lichidului intratubular suferă modificări cantitativ-calitative la trecerea sa prin diferitele segmente ale tubului urinifer.

La nivelul tubului proximal, întrucât epiteliul tubular este permeabil în aceeași măsură atât pentru apă, cât și pentru solviți, are loc o reabsorbție izoosmotică, așa încât în ansa Henle intră un lichid cu osmolaritate identică (300 mOsm/l) cu a filtratului glomerular, dar cantitativ mult redusă (20% din ultrafiltrat).

În segmentul descendent al ansei Henle, osmolaritatea urinei crește rapid datorită mai multor factori: a) difuziunea ionilor de sodiu și clor din interstițiu intraluminal; b) sinteza de uree și trecerea prin difuziune în lichidul tubular; c) trecerea osmotică a apei din tub în interstițiu datorită gradientului osmotic transversal. Datorită acestor fenomene la vârful ansei, volumul lichidului tubular reprezintă aproximativ 15% din cantitatea de urină primară, iar osmolaritatea este identică cu a interstițiului (1 200—1 400 mOsm/l).

La nivelul segmentului ascendent al ansei Henle (impermeabilă pentru apă) are loc transportul activ al unei mari cantități de sodiu și clor din lumen în interstițiu, având drept consecință o scădere brutală a osmolarității urinei, până la 100—200 mOsm/l. De la acest nivel, osmolaritatea urinei depinde de procesele de reabsorbție care au loc în segmentele distal și colector ale tubului urinifer (fig. 372).

În condițiile în care organismul are nevoie de apă pentru menținerea homeostaziei hidrice, de la nivelul complexului hipotalamo-hipofizar se elaborează hormon antidiuretic (ADH), care, ajungând la nivel tubular, permeabilizează porțiunea distală și tubul colector pentru apă. Lichidul care părăsește ramul ascendent al ansei Henle pierde rapid cantitățile mari de apă și se echilibrează osmotic cu interstițiul, așa încât în tubul colector urina ajunge cu o concentrație de 300 mOsm/l. Volumul

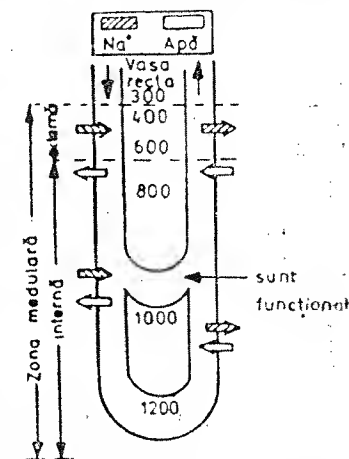


Fig. 371. Mecanismul de concentrare în vasele drepte.

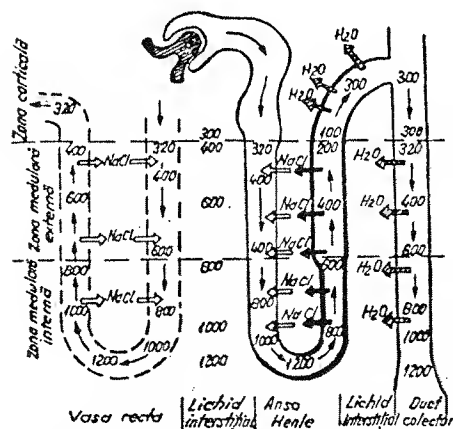


Fig. 372. Schemă privind mecanismul de concentrare a urinei prin contracurent multiplicator.

de aproximativ 50% din ultrafiltratul glomerular, reprezentând urina care abordează tubul colector, traversează prin intermediul acestuia zone cu osmolaritate din ce în ce mai crescută ale medularei și se echilibrează aproape perfect prin trecerea apei din lumen în interstițiu, astfel că urina finală ajunsă la nivelul papilei renale este concentrată (1 200 mOsm/l) și reprezintă doar 0,5—1% din valoarea ultrafiltratului glomerular.

În cazul în care organismul are un exces de apă, hormonul antiuretic nu mai este eliberat de neurohipofiză în torrentul sanguin, așa încât urina care ajunge în tubul distal cu o os-

molaritate de 100—200 mOsm/l nu va mai pierde apă. Concomitent se pot reabsorbi activ, în continuare, mici cantități de sodiu și alte substanțe, producând o scădere și mai accentuată a osmolarității urinei finale, care poate ajunge în unele cazuri la aproximativ 70 mOsm/l. Hiperhidratarea determină însă și o scădere a gradientului de osmolaritate cortico-medular, o creștere a volumului sanguin, a debitului de filtrare glomerulară, a fluxului lichidului tubular și a sângelui prin vasele drepte, contribuind în ansamblu la eliminarea unei cantități mari de urină finală care are, astfel, și o concentrație scăzută.

Clorura de sodiu nu este singura substanță care participă la realizarea gradientului osmolar cortico-medular. Ureea atinge valori ridicate la nivelul medularei, însă printr-un mecanism diferit de recirculare din tubul colector în interstițiu, și ramul ascendent al ansei Henle, producându-se astfel o concentrare până la 300 mOsm/l față de 4,5 mOsm cât există în ultrafiltratul glomerular.

Procesul de concentrare a ureei nu este numai factor de participare la producerea gradientului cortico-medular, ci reprezintă un mijloc de eliminare a unor cantități mari de uree, care s-ar putea concentra și prin alt mecanism încă necunoscut.

Capacitatea de concentrare și diluție a urinei poate să fie afectată în anumite circumstanțe:

- imposibilitatea echilibrării osmotice a lichidului tubular cu interstițiul medular;
- modificarea transportului de sodiu în ramul ascendent al ansei Henle;

- modificarea fluxului lichidian la nivelul tubilor contort distal și colector;
- schimbarea fluxului sanguin în zona medulară;
- modificarea cantității de uree acumulată în interstițiul medular.

### 11.3. PARTICIPAREA RINICHIULUI LA MENȚINEREA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Întreținerea vieții și mai ales fenomenele legate de desfășurarea în bune condiții a activității celulare reclamă în mod indispensabil menținerea constantă a reacției mediului intern ( $\text{pH}=7,35\text{—}7,45$ ). De aceea, orice variație cât de mică către aciditate sau alcalinitate a pH-ului este contracarată imediat prin intermediul sistemelor tampon care acționează la nivelul lichidelor circulante ale organismului și, în mod particular, în plasma sanguină.

Sistemele tampon discutate la capitolul de sânge reprezintă însă mecanisme temporare și, adesea, de eficacitate incompletă în restaurarea pH-ului extracelular. Datorită intervenției acestor mecanisme, hidrogenul metabolic este redistribuit în organism sub forma tamponată, însă balanța sa, cât și conținutul ionului respectiv rămân neschimbate până la intervenția rinichiului. Întotdeauna trebuie să avem în vedere că, în mod normal, în organism există permanent o tendință spre acidoză. Această acidoză este rezultatul proceselor de catabolism celular, având drept urmare apariția acizilor fosforic, sulfuric, lactic, beta-oxibutiric etc. Acești produși reclamă pentru neutralizare aproximativ 150—200 mEq de baze pe zi, mai ales sub formă de bicarbonat. Rinichiul compensează excesul de acizi formați, excretându-i și, în același timp, recuperând bazele. Din această cauză, în marea majoritate a cazurilor, pH-ul urinei este acid ( $\text{pH}=6,2\text{—}6,5$ ).

Există mai multe mecanisme prin care rinichiul efectuează excreția de acizi și conservarea bazelor:

- secreția tubulară a ionului de hidrogen;
- reabsorbția aproape totală a bicarbonatului;
- acidifierea sărurilor fosfatice din sistemul tampon fosfat disodic-fosfat monosodic;
- excreția de amoniac.

#### 11.3.1. SECREȚIA TUBULARĂ A IONULUI DE HIDROGEN

Secreția ionului de hidrogen în lichidul tubular se realizează continuu de-a lungul întregului tub urinifer. Astfel de procese au fost puse în evidență atât la nivelul celulelor epiteliale din tubii contorți proximal și distal, cât și în celulele tubului colector.

Mecanismul intim prin care ionul de hidrogen este trecut din citoplasma celulei epiteliale în lumenul tubular este încă necunoscut. Se semnalează însă un aspect particular al acestui fenomen, și anume capacita-

tea maximă a celulei tubului colector de a expulza  $H^+$  împotriva unui puternic gradient de concentrație. Astfel, secreția hidrogen-ionilor continuă în acest sector chiar atunci când în urină ionii respectivi se găsesc de o mie de ori mai concentrați decât în lichidul extracelular. Exprimat în valori de pH, procesul poate fi observat până când aciditatea urinei ajunge la  $pH=4,5$ . De fapt, aceasta reprezintă și limita maximă a epitelului tubular de secreție a ionilor de hidrogen.

Din cantitatea de ioni de hidrogen secretați către rinichi, 80—85% se elimină la nivelul tubului contort proximal, deși maximum de concentrare a ionului respectiv în urina tubului proximal este de trei ori mai mare decât în lichidul interstițial, iar pH-ul poate să scadă doar cu 0,4—0,5 unități față de filtratul glomerular. Capacitatea tubului distal de a secreta ioni de hidrogen este intermediară între cea a tubului proximal și a celui colector. Ionul de hidrogen este trecut în lumenul tubular în schimbul ionului de sodiu, existând o competiție cu ionul de potasiu. Secreția ionului de hidrogen este reglată și de concentrația bioxidului de carbon din lichidul extracelular. Între aceste fenomene există o relație de directă proporționalitate.

Pitts (1958) a arătat că transferul de  $H^+$  spre lumenul tubular se efectuează secundar reabsorbției active de  $Na^+$ . Transferul activ al  $Na^+$  creează un exces de sarcini negative în tub și un exces de sarcini pozitive în celula tubulară. Acest dezechilibru electro-chimic este contracarat fie prin eliminarea de  $H^+$  în tub, fie prin reabsorbția de  $Cl^-$  din lumen în celulă. În aceste condiții, prezența clorului în cantitate scăzută la nivelul filtratului glomerular va stimula eliminarea de  $H^+$ , constituind, în această situație, singurul mecanism de reechilibrare a electroneutralității.

În acest proces se pare că mecanismul fundamental îl constituie capacitatea tubului renal de a elimina direct ionul de hidrogen, fie ca atare, fie, mai ales, sub forme combinate de clorură de amoniu.

### 11.3.2. REABSORBȚIA DE BICARBONAT LA NIVELUL RINICHIULUI

În mod normal, toată cantitatea de ion bicarbonic filtrată este reabsorbită (aproximativ 5 000 mEq/24 h). Această reabsorbție implică un schimb între ionii de hidrogen secretați de celulele tubulare și ionii de sodiu din urină.

Ionii de  $H^+$  sunt disponibili în celula tubulară, întrucât anhidraza carbonică de la acest nivel convertește  $CO_2$  (produs de catabolism prezent în toate celulele) și apa în acid carbonic. Acidul carbonic disociază în  $H^+$  și  $HCO_3^-$ . Ionul de hidrogen trece din celula tubulară în lumen, se combină cu ionul bicarbonat din urina tubulară și formează acidul carbonic. Reacția de formare a acidului carbonic în lumenul tubular este catalizată tot de anhidraza carbonică, prezentă la nivelul membranei polului apical al celulelor tubului contort proximal. Acidul carbonic se descompune în apă și  $CO_2$ . Apa se pierde cu urina, iar  $CO_2$  reintră în celula tubulară printr-un proces pasiv de difuziune de-a lungul unui gradient de concentrație. Concomitent,  $Na^+$  trece din fluidul tubular în celulele tu-

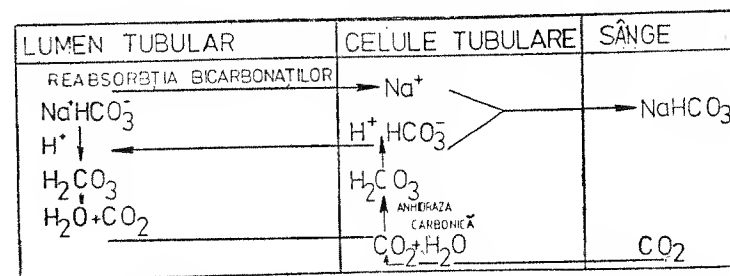


Fig. 373. Participarea rinichiului la menținerea echilibrului acido-bazic prin mecanismul de reabsorbție a bicarbonatului.

tulare, unde se combină cu anionii bicarbonat prezenți aici spre a forma bicarbonatul de sodiu, care trece spre lichidul peritubular și, de aici, în plasmă. Această recuperare de bicarbonat are rol de conservare a concentrației sale plasmatică. Ionul bicarbonic prezent în sângele venos renal nu este însă identic cu cel filtrat la nivelul glomerulilor, ci doar rezultanta cantitativă este egală, ca și cum s-ar fi efectuat resorbția bicarbonatului filtrat (fig. 373).

### 11.3.3. SISTEMUL TAMPON FOSFAT DISODIC—FOSFAT MONOSODIC

La nivelul tubului distal și al tubilor colector, fosfatul disodic și alte substanțe tampon filtrate glomerular acceptă ionii de  $H^+$ , care sunt secretați în mod activ în competiție cu  $K^+$ , și oferă în schimb ioni de sodiu, care sunt reabsorbiți.

În urina tubulară, fosfatul disodic se disociază ( $Na_2HPO_4 \rightleftharpoons Na^+ + NaHPO_4^-$ ),  $Na^+$  se deplasează în celulă, în timp ce  $H^+$  se deplasează spre lichidul tubular unde, unindu-se cu fosfatul monosodic, formează o sare fosfatică dihidrogenată ( $NaH_2PO_4$ ), care este excretată (fig. 374).

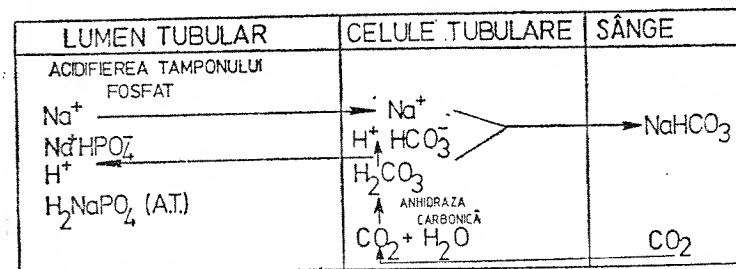


Fig. 374. Reprezentarea schematică a intervenției sistemului fosfat disodic—fosfat monosodic la acidifierea urinei. A.T., acidifiere totală.



Fosfatul disodic este cel mai important sistem tampon urinar datorită cantității sale crescute în lichidul tubular, cât și constantei sale de disociere ( $pK = \text{logaritmul cu semn schimbat al constantei de disociere} = 6,8$ ), ceea ce situează zona optimă de acțiune la nivelul pH-ului urinar. Întrucât numai unul din cei doi ioni de  $\text{Na}^+$  ai fosfatului disodic este reabsorbit și înlocuit cu  $\text{H}^+$ , se poate deduce că pH-ul fosfatului monosodic se situează sub limita fiziologică a pH-ului urinar la om. Așa se explică de ce atunci când toată cantitatea de fosfat disodic a fost utilizată, iar secreția de  $\text{H}^+$  se produce în continuare, are loc scăderea mai departe a pH-ului urinar, titrându-se substanțe tampon urinare secundare cu  $pK$  coborât, cum ar fi creatinina ( $pK = 4,97$ ), beta-hidroxiubutiratul ( $pK = 4,5$ ) etc.

#### 11.3.4. SECREȚIA DE AMONIAC

Unul din mecanismele principale prin care rinichiul asigură menținerea echilibrului acido-bazic al organismului este constituit de posibilitatea tubulilor renali de a sintetiza amoniacul și de a excreta acizii ca săruri de amoniu, economisind astfel bazele fixe.

Amoniacul este format în celula tubulară, având drept sursă principală glutamina, care, prin azotul său aminic, este capabilă să pună în libertate  $\text{NH}_3$ . De altfel și azotul său aminic, după cum și cel al alaninei, glicocolului, acidului glutamic sunt surse importante de amoniac.

Calea formării de amoniac în celula tubulară constă în conversiunea glutaminei în glutamat și amoniac. Reacția este catalizată de glutaminaza I. Se pare însă că intervin și alte aminoxidaze ce eliberează amoniac din glicocol, alanină, leucină, histidină (fig. 375).

S-a sugerat prezența unui mecanism de *feed-back* în celula tubulară, pe baza observației că producția de amoniac renal scade dacă în celula tubulară crește concentrația de amoniac și glutamat.

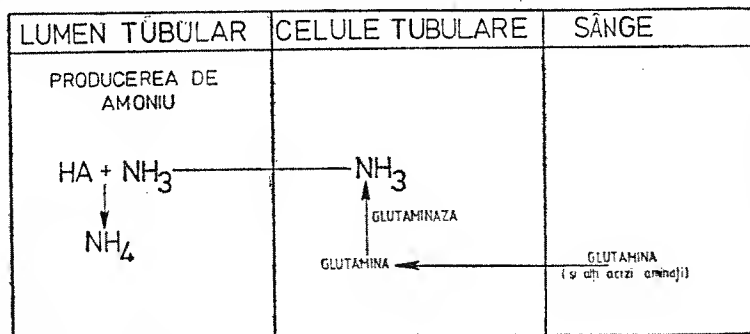


Fig. 375. Sinteza de amoniac la nivelul celulei tubulare și eliminarea sa urinară sub forma sărurilor de amoniu.

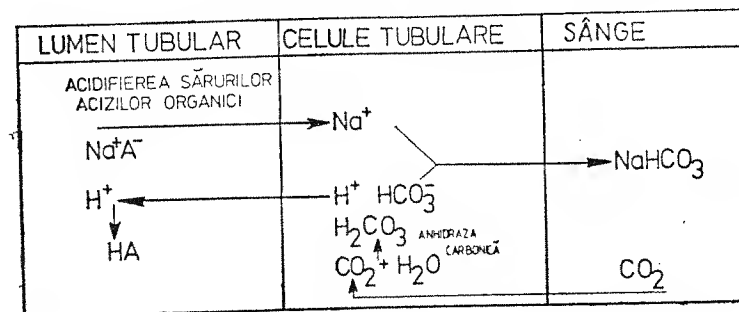


Fig. 376. Mecanismul de acidifiere a urinei prin intermediul sărurilor acizilor organici.

Amoniacul eliberat difuzează pasiv din celulă prin membrana acesteia în ambele sensuri, în funcție de gradientul de concentrație.

S-a stabilit că amoniacul trece în fluidul tubular de-a lungul întregii lungimi a tubului urinifer și că la nivelul ansei Henle există un grad de retrodifuziune a acestuia. Deci, din cauza difuzibilității particulare a amoniacului, este dificil să se precizeze exact care celule îl produc.

În lichidul tubular acid, amoniacul se unește cu un ion de hidrogen și se formează ion de amoniu ( $\text{NH}_4^+$ ), care este excretat sub formă de clorură de amoniu ( $\text{ClNH}_4$ ). Convertirea amoniacului în ion de amoniu la nivelul tubului urinifer se realizează conform echilibrului Henderson-Hasselbach. Ionii de amoniu, fiind nedifuzibili, sunt blocați în lichidul tubular și eliminați în mod obligatoriu cu urina.

Secreția de amoniac este cu atât mai mare, cu cât lichidul tubular conține mai puțini fosfați sau bicarbonați și cu cât reabsorbția de  $\text{Na}^+$  este mai intensă, iar puterea de secreție a  $\text{K}^+$  mai limitată.

Din cele discutate până acum se remarcă intervenția directă sau indirectă a bicarbonaților în cadrul tuturor mecanismelor renale de reglare a pH-ului.

În acidoză, toate cele trei mecanisme reglatoare sunt exacerbate. Se admite că gradientul de concentrație al  $\text{H}^+$ , pe care-l poate realiza tubul renal între sângele capilarelor peritubulare și urină, este de maximum 100/1, astfel încât pH-ul urinar minim devine 4,4—4,5 față de 7,35—7,45 al plasmiei (fig. 376).

În acidoză, excreția de bicarbonat scade sau dispare, aciditatea titrabilă a urinei și excreția de  $\text{Cl}^-$  cresc, iar excreția de cationi scade.

În caz de alcaloză, urina poate atinge valori de pH până la 7,8 cu excepția alcalozei prin depleție potasică, când pH-ul urinar poate rămâne scăzut. Excreția de bicarbonat și cationi ( $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ ) crește, iar cea de săruri de amoniu scade. Aciditatea titrabilă și excreția de  $\text{Cl}^-$  scad, de asemenea.

### 11.3.5. LIMITELE INTERVENȚIEI RINICHIULUI ÎN MENȚINEREA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Cantitatea totală de substanțe tampon existentă în întregul organism se cifrează la aproximativ 1 000 milimoli. Dacă toată această rezervă ar fi epuizată instantaneu prin injectarea de substanțe acide sau alcaline, rinichiul ar putea să readucă pH-ul mediului intern la valorile inițiale în 10—20 de ore. Viteza de desfășurare a mecanismului prin care rinichiul intervine în reglarea concentrației ionilor de hidrogen nu este prea mare, în schimb mecanismele renale au capacitatea de a funcționa până când reacția mediului intern revine la valorile de fond. În mod obișnuit, rinichiul sunt capabili să îndepărteze zilnic din organism 500 milimoli de saruri acide sau baze.

### 11.4. FUNCȚIA ENDOCRINĂ A RINICHIULUI

În ultimele decenii, au fost semnalate tot mai multe date care au pus în evidență faptul că la nivelul rinichiului sunt diferențiate anumite structuri care au rol de a secreta unele substanțe cu proprietăți hormonale. Sunt aceste principii substanțe cu rol de hormoni locali sau generali? În rândurile ce urmează vom încerca să prezentăm succint anumite aspecte ale acestor observații, lăsând cititorului și, mai ales, timpului să tranșeze exact asupra rolului lor în organism. Până în prezent, sunt unanim acceptați ca produși secretați la nivelul rinichiului: renina, factorul vasodilatator — medulina, eritropoietina și kininogeninele. În deceniul trecut au apărut și unele cercetări care considerau că transportul ionului de sodiu la nivelul tubului proximal ar fi controlat de un anumit hormon, numit natriferina. Datorită capacității de sinteză și eliberare a acestor substanțe se atribuie rinichiului rol de glandă endocrină.

#### 11.4.1. RENINA

Observații sistematice în legătură cu eliberarea reninei de către rinichi au apărut după descoperirea de către Tigersted și Bergman (1898) a unei substanțe presoare în extractul renal de iepure. Acești cercetători au denumit principiul respectiv *renină*.

Renina este o enzimă proteolitică, cu structură glicoproteică (g.m. 37 326), elaborată la nivelul aparatului juxtaglomerular, descrisă de Goormaghtigh (1939).

Este stabilit în prezent că renina se elaborează la nivelul celulelor granulare juxtaglomerulare, dar că eliberarea sa în torrentul circulator poate să fie rezultatul stimulilor veniți de la nivelul diverselor formațiuni ale aparatului juxtaglomerular.

Renina, eliberată în sângele circulant, inițiază o cascadă de reacții metabolice (transformarea angiotensinogenului în angiotensină I inactivă și a acesteia în angiotensină II de către enzima de conversie), întrucât ea nu este activă ca atare, ci prin intermediul angiotensinei II (fig. 377).

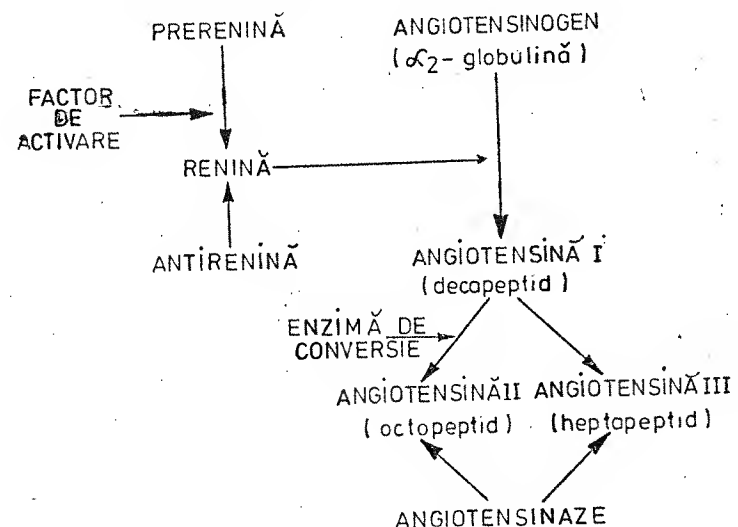


Fig. 377. Elementele componente ale sistemului renină-angiotensină.

Complexitatea sistemului renină-angiotensină a crescut mult din momentul în care s-au evidențiat adevărate sisteme *renin-like* și în alte organe. Astfel de substanțe *renin-like*, denumite izorenine, au fost semnalate în glanda submaxilară, uter și placenta, lichidul amniotic, limfă, peretele arterelor și miocardului, țesutul nervos și mai ales în glandele hipofiză și epifiză.

Există o secreție de fond a reninei? Răspunsul este afirmativ, pentru a întreține fenomenul de autoreglare a funcțiilor glomerulo-tubulare. De altfel, există numeroase date care atestă o reninemie a cărei valoare este însă foarte variabilă, de  $3-9 \pm 7$  ng Ang II/l/min. Această valoare de bază suferă anumite ajustări în funcție de modificările ce apar la nivelul nefronului.

Reglarea secreției de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular se realizează prin intermediul mai multor factori:

- fluxul sanguin renal;
- variațiile sodiului plasmatic și urinar;
- volumul sanguin total;
- modulații ale activității nervoase vegetative.

Rolul sistemului renină-angiotensină. Studiile privind implicațiile sistemului renină-angiotensină au fost urmărite mai ales prin injectarea principiului activ — angiotensina II, și aceasta în doze farmacologice. În urma acestor cercetări s-a ajuns la concluzia că angiotensina are două acțiuni principale, efect vasoconstrictor și aldosterono-eliberator. Impedimentele ivite atunci când s-a încercat să se urmărească efectele angiotensinei injectate în circulația generală asupra funcției renale au făcut

ca acest rol să fie dificil de precizat. Acest fapt se datorește mai ales polarizării atenției asupra implicațiilor eventuale ale sistemului respectiv în hipertensiunea arterială și în tulburările hidroelectrolitice prin veriga corticosuprarenală-aldosteron. Alături de aceste date, prezența elementelor sistemului renină-angiotensină și în alte structuri decât rinichiul au determinat pe diverși autori să descrie o serie de alte efecte, cum ar fi cele asupra miocardului, în evoluția sarcinii, a senzației de sete, a echilibrului hidroelectrolitic neuronal și general etc.

Angiotensina este cea mai puternică substanță vasoconstrictoare cunoscută. Efectul său constrictor întrece până la 40—100 de ori acțiunea noradrenalinei. Efectul cardio-vascular al angiotensinei se realizează atât prin mecanism direct de acțiune asupra acestor structuri, cât și prin efect indirect, mediat pe cale reflexă de sistemul nervos vegetativ. Polipeptidul acționează predominant la nivelul arteriolelor, în teritoriul precapilar, determinând creșterea rezistenței periferice și scăderea fluxului sanguin în teritoriul respectiv. Acțiunea vasoconstrictoare este mai puternică în teritoriul splanhnic, piele și rinichi decât la nivelul vaselor din mușchi, creier și inimă. În funcție de capacitatea de răspuns diferită la angiotensină a arterelor s-a preconizat testul Kaplan-Silah, în diagnosticul diferențial al hipertensiunii arteriale.

Sistemul simpatico-adrenergic eliberator de catecolamine este stimulat de angiotensină atât la nivel periferic, cât și prin mecanism central, prin intermediul ariei postrema. Efecte stimulative similare sunt descrise și în cazul ganglionilor vegetativi și al medulosuprarenalei.

Numeroase date au demonstrat că angiotensina II prezintă efecte aldosteron-eliberatoare directe. Între secreția de renină și aldosteron există relații de directă proporționalitate. Efectul respectiv apare la doze inferioare celor presoare, așa încât unii autori atribuie angiotensinei rol de hormon aldosteronotrop.

Alături de intervenția sistemului renină-angiotensină la menținerea homeostaziei hidroelectrolitice a organismului prin modificări ale funcției renale, există date în literatură care atestă și rolul dipsogen al angiotensinei II. După injectarea acestui polipeptid activ în circulația generală, ventriculii cerebrali laterali sau diverse alte structuri nervoase (în mod particular hipotalamusul), s-a observat apariția senzației de sete și ingherarea unei mari cantități de apă.

Musculatura netedă extravasculară este stimulată, mai ales *in vitro*, pe cale indirectă ganglionară. Asupra mușchiului uterin, angiotensina acționează însă prin mecanism direct, predominant muscular.

Mecanismul intim de acțiune al angiotensinei este însă insuficient cunoscut. Acțiunea proprie asupra musculaturii netede vasculare, uterine și intestinale se datorește afinității pentru o categorie de receptori specifici ( $A_1$  și  $A_2$ ).

La nivel celular, angiotensina acționează atât prin formarea de cAMP, cât și prin stimularea transportului activ de ioni de-a lungul membranelor celulare. O acțiune stimulatorie a creșterii celulelor musculare cardiace și vasculare a fost recent demonstrată pe culturi de țesuturi.

În afara acțiunilor proprii, angiotensina exercită o serie de efecte mediate de către catecolamine și aldosteron.

Din datele noastre experimentale rezultă că sistemul renină-izorenină-angiotensină se comportă ca un sistem hormonal unitar. Diverșii excitanti fiziologici (ischemie, hiponatremie, hipovolemie, hipotensiune etc.) determină eliberarea de renină și izoenzime tisulare, urmată de creșterea conținutului în angiotensină producătoare de efecte vasculare, metabolice și comportamentale generale, ce se întregesc și se completează reciproc. Proprietățile vasoconstrictoare, antidiuretice, catecolamino- și aldosteronoeliberatoare periferice ale angiotensinei sunt întregite de reacțiile presoare, dipsogene și ADH-eliberatoare centrale. Prin modificările vasculare, volumice și hidroelectrolitice astfel realizate, sistemul renină-izorenină-angiotensină adaptează nu numai conținătorul la conținut, ci și conținutul la conținător.

Așadar, în afara participării sale la autoreglarea circulației locale (renale), sistemul renină-izorenină-angiotensină îndeplinește rolul unui sistem hormonal general care contribuie pe căi multiple centrale și periferice la menținerea balanței hidrosaline și asigurarea homeostaziei circulatorii.

Dacă rolul fiziologic al sistemului renină-angiotensină este insuficient precizat, literatura de specialitate abundă în date privind implicațiile sale fiziopatologice.

Prin acțiunea vasoconstrictoare, aldosteronoeliberatoare și stimulative a sistemului adreno-simpatic, sistemul renină-angiotensină determină creșterea rezistenței periferice și a volumiei, generând astfel hipertensiunea arterială. Creșterea presiunii arteriale poate să apară fie ca reacție compensatoare tranzitorie în caz de hipotensiune, hipovolemie sau ischemie renală, fie ca fenomen permanent întreținut de alterarea morfo-funcțională a parenchimului renal și a arborelui vascular.

În afară de implicațiile prin efecte vasoconstrictoare în diferitele sindroame hipertensive, sistemul renină-angiotensină participă și prin perturbarea secreției normale de aldosteron. Activitatea reninei plasmatice prezintă valori crescute în diversele forme de hiperaldosteronism secundar însoțite de hipertensiune și edeme.

Sistemul renină-angiotensină este implicat și în apariția diverselor tulburări generatoare de disgravidii.

Descoperirea sistemului renină-angiotensină, deși a contribuit la clarificarea asocierii bolilor renale cu cele cardio-vasculare, conține încă suficiente necunoscute. Noi aspecte fizico-farmacologice indică utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie în tratamentul bolilor cardio-vasculare.

#### 11.4.2. ERITROPOIETINA

Cercetări întreprinse la începutul secolului nostru, reluate în ultimii ani, au precizat că în urma hipoxiei apare în circulația generală un factor care are rolul de a stimula eritropoeza. Acest factor a fost numit factor stimulator al eritropoezei (ESE) sau *eritropoietina*. Ulterior, au apărut numeroase constatări în care s-a precizat că eritropoietina este

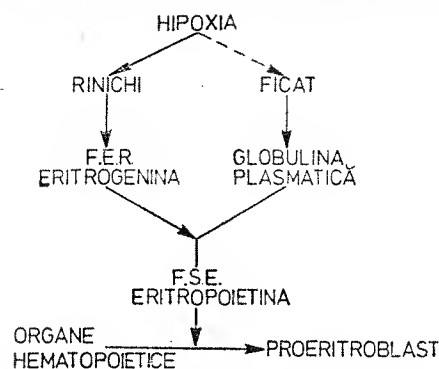


Fig. 378. Reprezentare schematică privind formarea și efectele eritropoietinei. F.S.E., factorul de stimulare a eritropoezei. F.E.R., factorul eritropoietic renal.

este prezentă în fracția microzomală renală. Ea are proprietăți enzimactice, întrucât din interacțiunea sa cu un substrat proteic plasmatic (globulină plasmatică sau serică) rezultă eritropoietina (F.S.E.) (fig. 378), având ca precursor eritrogenina.

Se pare că eritropoietina este formată de întregul parenchim renal, deoarece studiile de urmărire a distribuției acestei substanțe în cortexul renal sau în zona medulară nu au pus în evidență deosebiri semnificative. Eritropoietina se sintetizează continuu la nivelul rinichiului și aceasta datorită faptului că în mod normal există o stare de hipoxie relativă a tubilor renali. Dacă la unele specii de mamifere, rinichiul reprezintă singura sursă de eritropoietină (câine), pentru alte specii (om, șobolan, iepure) s-au descris și alte țesuturi responsabile de secreția acestui factor.

Din datele prezentate rezultă că eritropoietina reprezintă o verigă a unui sistem tisular activat de hipoxie. Mai mult, s-a descris ulterior și un factor inhibitor care ar avea efect de blocare a eritropoietinei.

Referitor la mecanismul de formare, cât și la efectele eritropoietinei s-a încercat o analogie cu sistemul renină-angiotensină și plasmakinine. Eritropoietina s-ar produce, ca și angiotensina și plasmakininele biologice active, în urma reacției enzimactice asupra unei globuline plasmactice.

De asemenea, se poate afirma că eritropoietina face parte din grupul polipeptidelor plasmactice biologice active. Stimularea eritropoezei prin eritropoietină determină creșterea volumului globular sanguin, în timp ce angiotensina și plasmakininele intervin în reglarea volumului plasmatic.

capabilă să stimuleze formarea de globule roșii atât la animalele normale, cât și la acelea cu hematopoeză deficitară.

S-a precizat apoi că eritropoietina este produsă în cea mai mare parte la nivelul rinichiului. Această constatare a fost făcută ca urmare a unor observații realizate pe bolnavi cu diferite afecțiuni renale însoțite de anemie ca, de altfel, și la animale cu binefrecție. De asemenea, s-a observat că extractul renal obținut de la animale în hipoxie prezintă o activitate de stimulare a eritropoezei.

Cercetările făcute în urmă cu zece ani au adus noi date privind elucidarea naturii și rolul acestui factor renal. Substanța respectivă

#### 11.4.3. FACTORUL VASODILATOR RENAL (MEDULINA)

Concomitent cu datele experimentale privind implicațiile rinichiului în apariția unor sindroame de hipertensiune arterială s-a ivit și supoziția opusă, adică a intervenției acestui organ ca protector al creșterii presiunii arteriale. Studii ulterioare au pus în evidență, în extractele de zonă medulară renală, unele fracțiuni de natură lipidică care erau dotate cu aceste proprietăți. Principiul activ a fost numit „lipid renomedular antihipertensiv” (LRAN), pentru ca Lee (1967) să îl denumească „medulina”, întrucât factorul antihipertensiv reno-medular lipidic este format în medulara rinichiului.

Întrebarea care s-a ridicat a fost dacă acest principiu format la nivelul rinichiului are rol asupra organului formator sau acționează ca un agent umoral. Cei mai mulți cercetători au ajuns la concluzia că medulara rinichiului este structura care conferă acestui organ funcția antihipertensivă.

În zona medulară renală s-au pus în evidență celule interstițiale încărcate cu lipide. Acestea au caracterul unor celule secretoare și sunt în strânsă legătură cu vasa rectae și tubii uriniferi. Faptul că celulele respective au proprietăți secretoare și că încărcarea lor cu lipide variază a atras atenția asupra posibilităților ca acestea să aibă rol în producerea și eliberarea de LRAN.

La nivelul rinichiului s-au pus în evidență mai multe tipuri de prostaglandine. Scheletul tuturor acestor substanțe are la bază structura chimică a unui acid gras polinesaturat cu 20 de atomi de carbon, acidul prostanoic (fig. 379).



Fig. 379. Structura acidului prostanoic.

În cercetările sale privind natura chimică a medulinei, Lee a constatat că aceasta este alcătuită din mai mulți componenți de natură lipidică, printre care  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și  $\text{PGA}_2$ . Dintre acestea, acțiunea vasomotorie cea mai marcată o prezintă  $\text{PGE}_2$ . Studii ulterioare au precizat că în zona medulară a rinichiului se găsesc și alte prostaglandine, cum ar fi  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . În același timp, s-a constatat că și în zona corticală se găsesc cantități foarte mici de prostaglandine.

Odată sintetizate la nivelul rinichiului, prostaglandinele sunt imediat catabolizate enzimatic. S-au descris două sisteme enzimactice de inactivare a prostaglandinelor atât în plămân, cât și la nivelul rinichiului. Unul dintre acestea este 15-hidroxi-prostaglandin dehidrogenaza, fiind cea mai activă, iar al doilea determină reducerea dublei legături între  $\text{C}_{13}$  și  $\text{C}_{14}$ . Prostaglandinele sintetizate la nivelul regiunii medulare renale pot să apară și în circulația generală.

**Efectele biologice ale prostaglandinelor reno-medulare.** Fiind incluse în grupul biocatalizatorilor, prostaglandinele acționează în doze foarte mici, de ordinul nanogramelor ( $1 \times 10^{-9}$  g). Acțiunea lor diferă ca sens și intensitate de la un organ la altul.

S-au descris numeroase acțiuni ale prostaglandinelor la nivelul aparatului circulator, tractului gastro-intestinal, plămânilor, sferei genitale, sistemului nervos, glandelor endocrine etc.

Activitatea rinichiului este intens influențată atât la nivelul polului vascular, cât și al celui tubular de către prostaglandine. Injectarea de PGE în artera renală produce o puternică vasodilatație, reducând rezistența patului vascular renal la jumătate. Modificările hemodinamice renale determină astfel o creștere a fluxului plasmatic renal, a debitului urinar și excreției sodiului. Efecte asemănătoare produc  $PGA_1$  și  $PGA_2$ . Mai mult, efectele hemodinamice ale prostaglandinelor la nivel renal sunt selective, producând o redistribuție a fluxului sanguin renal. În timp ce la nivelul zonei corticale determină creșterea fluxului sanguin, la nivelul medularei același preparat scade debitul de sânge.

Nenumărate lucrări au pus în evidență că vasodilatația produsă de prostaglandinele renale ( $PGA_2$  și  $PGE_2$ ) reprezintă acțiunea antihipertensivă a acestora în diferite forme de hipertensiune experimentală. În sprijinul acestui punct de vedere vin următoarele fapte:

- nefrectomia bilaterală provoacă hipertensiune;
- hipertensiunea rezultată în circumstanțele anterioare dispăre după administrarea de extracte de medulară renală;
- grefarea unui rinichi normal atenuează hipertensiunea produsă de binefrectomie.

Injectarea de  $PGA_2$  la un bolnav cu hipertensiune esențială aduce tensiunea la normal, ca urmare a efectului dilatator arteriolar direct, urmată de scăderea rezistenței periferice.

Plecând de la aceste constatări experimentale, s-a emis părerea că una din cauzele hipertensiunii esențiale ar putea fi carența congenitală sau câștigată în prostaglandine de origine renală. În acest fel, se confirmă ideea emisă în urmă cu peste 60 de ani de Goldblatt (1934), conform căreia rinichiul normal ar avea și un rol antihipertensiv.

La nivelul tubului urinifer, prostaglandinele determină o scădere a reabsorbției  $Na^+$  și eliminarea lui crescută prin urină.

Asupra realizării efectului natriuretic al acestor substanțe s-au emis mai multe ipoteze. Unii cercetători sunt de părere că natriureza reprezintă doar efectul vasodilatației produse de prostaglandine. O a doua ipoteză consideră efectul natriuretic ca rezultat al inhibiției directe a proceselor energetice de activare a pompei de  $Na^+$  de către prostaglandine. Studii efectuate prin intermediul micropuncțiilor au precizat că prostaglandinele își exercită acest efect la nivelul tubului distal. Întrucât prostaglandinele produc și o creștere a excreției de potasiu prin urină, s-a tras concluzia că ele nu ar interfera cu acțiunea aldosteronului asupra reabsorbției  $Na/K$  la nivelul tubului distal. O altă părere ar consta în

aceea că, prin efectul lor vasodilatator, prostaglandinele produc șuntarea unui număr de capilare peritubulare.

Prostaglandinele cresc clearance-ul apei libere. În acest context s-a emis ipoteza că prostaglandinele ar avea o acțiune anti-ADH.

Se pare că prostaglandinele interferează competitiv la nivelul tubului distal cu sistemul renină-angiotensină. De asemenea, prostaglandinele au efect de moderare sau chiar de inhibiție a peristaltismului ureteral.

În cursul studiilor privind prostaglandinele renale s-au pus în evidență și alți factori biologic activi de natură lipidică. Astfel, s-a izolat un fosfolipid renin-inhibitor în rinichiul de câine. Acest fosfolipid renin-inhibitor are efect de scădere a presiunii sanguine la animale de experiență cu hipertensiune renală cronică. Alături de această substanță au fost evidențiate și alte fosfolipide în rinichi, cum ar fi: fosfatidiletanolamina, sfingomielina și fosfatidilserina, a căror acțiune este insuficient cunoscută.

#### 11.4.4. ELIBERAREA DE ENZIME KININOFORMATOARE

Kininogeninele (sistemul kaliceinogen-kaliceină) eliberate în plasma sanguină acționează asupra unei globuline plasmatice (kininogen), determinând formarea unor substanțe biologice active de tipul bradikininei, denumite plasmakinine. Imediat după formare, plasmakininele sunt rapid inactivate de către carboxipeptidaze (kininaze) prin ruperea și îndepărtarea argininei din lanțul polipeptidic (fig. 380).

Formate în torrentul circulator, plasmakininele își manifestă efectele lor multiple, între care pe prim plan se situează vasodilatația locală și creșterea permeabilității capilare. La nivel renal, aceste efecte sunt prezente în plenitudinea lor, explicând apariția proteinuriei tranzitorii din cursul efortului fizic.

S-au descris fenomene de adevărată competiție între polipeptidele vasoactive la nivelul capilarelor renale și din circulația generală. Un exemplu elocvent este dat de echilibrul dinamic ce se realizează între sistemele renină-angiotensină și plasmakinine.

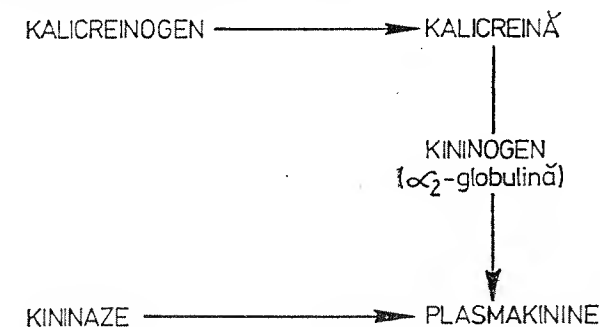


Fig. 380. Reacții de formare și inactivare a plasmakininelor.

După cum predomină activitatea proteolitică a kalikreinei sau a ré-  
ninei asupra alfa<sub>2</sub>-globulinei plasmatice vor rezulta cantități mai mari sau  
mai mici de plasmakinine, respectiv angiotensină, cu acțiuni vasculare  
antagoniste. Așa se întâmplă în diferite circumstanțe la nivelul rinichiului  
în vederea menținerii în limite constante a irigației glomerulare.

### 11.5. ASPECTE PRIVIND MENȚINEREA ECHILIBRULUI GLOMERULO-TUBULAR

După introducerea metodei *clearance*-ului renal în studiul fiziologiei  
rinichiului, au apărut observații care indicau existența unei relații de di-  
rectă proporționalitate între procesele de reabsorbție a sodiului, gluco-  
zei, apei etc. și fluxul filtrării glomerulare (Smith, 1937). Tehnica mi-  
cropuncțiilor (fig. 381) a confirmat acest punct de vedere, aducând unele  
precizări de valoare deosebită. Astfel, prin micropuncția tubilor urini-  
feri la mamifere s-a observat că la nivel proximal se reabsoarbe o frac-  
țiune cu valoare constantă din cantitatea de filtrat glomerular. În acest  
fel apare noțiunea de „echilibru glomerulo-tubular”, care se referă însă  
numai la relațiile dintre fluxul filtrării glomerulare (FFG) și reabsorbția  
proximală a sodiului.

Ulterior, s-au găsit explicații morfologice ale acestui proces. Prin  
microdisecție și micromăsurători directe s-a stabilit o interrelație liniară  
între dimensiunile (lungime, suprafață, volum etc.) glomerulului și tubul  
contort proximal.

În acest context, în ultimul timp au apărut o serie de teorii care tind  
să explice fenomenul respectiv pe baze pur matematice, luând în discu-  
ție procesele biologice în complexitatea lor, așa cum se petrec ele la  
nivelul nefronului.

Una dintre aceste ipoteze stabilește o corelație între cantitatea de  
Na<sup>+</sup> reabsorbit și volumul intratubular.

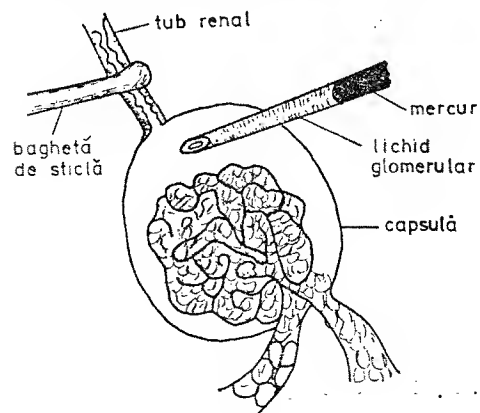


Fig. 381. Reprezentare grafică a micropuncției capsulei Bowman

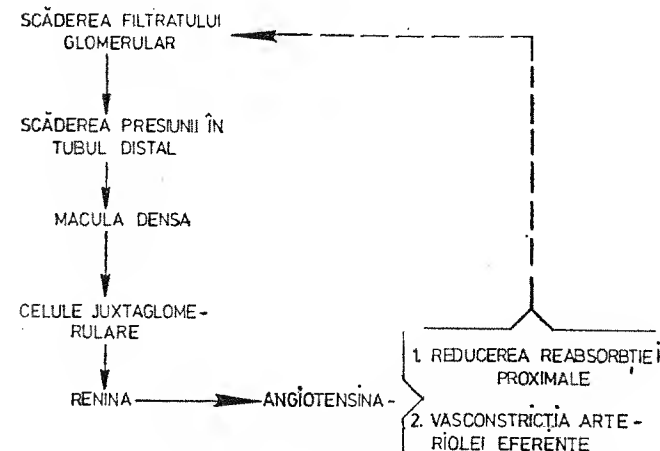


Fig. 382. Mecanismul de autoreglare a fluxului de filtrare glomerulară (Leyssac, 1966).

O altă ipoteză implică presiunea din interstițiul renal în realizarea  
unei reabsorbții variabile la nivelul tubului proximal.

Cele mai acceptate teorii admit existența unui mecanism de *feed-back*  
intrarenal. Factorul comun al tuturor acestor concepții este repre-  
zentat de posibilitatea de modulare a funcției complexului juxtaglo-  
mular prin mecanisme intratubulare. Divergențele între diferitele concepții  
constau în precizarea semnalului declanșator al acestui mecanism normal.

Unii cercetători cred că presiunea intratubulară distală ar reprezenta  
factorul determinant al funcționării mecanismului de *feed-back* intrare-  
nal. Funcționarea acestui mecanism este reprezentată în fig. 382.

O consecință directă a acestei concepții este reprezentată de men-  
ținerea strict constantă a fracțiunii reabsorbite a filtratului glomerular în  
tubii proximali.

O serie de studii au precizat că, deși s-a dat o importanță deosebită  
factorilor nervoși și hormoni care asigură controlul rapid al volumului  
sanguin și al lichidului extracelular, cantități apreciabile de sodiu și  
apă pot fi eliminate în absența modificărilor semnificative ale meca-  
nismelor nervoase și umorale cunoscute ca intervenind în reglarea func-  
ției renale.

#### 11.5.1. MECANISME FIZICE CARE INTERVIN ÎN REGLAREA FUNCTIEI GLOMERULO-TUBULARE

Este cunoscut faptul că modificările presiunii coloidosmotice ale  
plasmei determină modificări în sens invers ale presiunii interstițiale  
renale. Astfel, administrarea de soluție izotonică (încărcare salină izo-



tonică) produce scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei și crește presiunea în interstițiul renal. În aceste condiții, scade reabsorbția tubulară a sodiului și a apei, urmată de natriureză și creșterea diurezei. Aceste răspunsuri, care pot să apară și în absența modificărilor presiunii de perfuzie renală, sunt cel mai bine explicate prin diluarea proteinelor plasmatică, cu reducerea, deci, a presiunii oncoteice și creșterea presiunii interstițiale renale.

**Relația presiune arterială-natriureză-diureză.** Triada funcțională PRESIUNE—NATRIUREZĂ—DIUREZĂ este o proprietate intrinsecă a rinichiului, deoarece se manifestă și la rinichiul izolat și perfuzat. Valori crescute ale presiunii arteriale ar putea determina o creștere a eliminărilor de sodiu și apă, independent de modificări măsurabile ale fluxului sanguin renal, ratei filtrării glomerulare (RFG) sau a fracției filtrate.

Studiile fiziologice din ultimii ani au contribuit la înțelegerea mecanismelor de corelație dintre acești trei parametri funcționali, care se pot modifica chiar și la creșteri de numai câteva procente ale RFG. Conform conceptului de echilibru glomerulo-tubular, creșterea RFG se însoțește de o creștere proporțională a ratei de reabsorbție tubulară. Orice creștere a ratei de sodiu și apă livrată porțiunii distale a nefronului pare să fie compensată prin creșterea reabsorbției tubulare în porțiunea groasă ascendentă a ansei Henle. Datele experimentale au precizat că alterările RFG mediate de presiune au o participare redusă în inducerea fenomenului presiune-natriureză-diureză. Ponderea cea mai mare în acest proces o are inhibarea reabsorbției tubulare a sodiului și a apei filtrate. Teoriile care au căutat să explice procesul presiune-natriureză-diureză și-au focalizat atenția asupra factorilor fizici care ar putea perturba reabsorbția de sodiu și apă în diferitele segmente tubulare.

S-a sugerat că ridicarea nivelului presiunii arteriale sistemice se transmite până la capilarele peritubulare, inhibând reabsorbția la nivelul tubului proximal, cu implicații în mecanismul presiune-natriureză-diureză. De altfel, au fost semnalate modificări fie ale presiunii hidrostatice, fie ale presiunii oncoteice în capilarele peritubulare, care au avut ca urmare influențarea funcțiilor tubului proximal prin modificarea permeabilității epitelului acestui segment. Se știe însă că presiunea sângelui în capilarele peritubulare se modifică foarte puțin atunci când presiunea de perfuzie a rinichiului variază în limitele fenomenului de autoreglare, în timp ce excreția urinară este în mod evident afectată.

Creșterea excreției urinare s-a observat și în absența modificărilor sesizabile ale reabsorbției tubulare și/sau ale fluxului sanguin renal.

Nefronii juxtaglomerulari au o contribuție substanțială la răspunsul urinar. Astfel, reabsorbția în tubul proximal și/sau în ramul descendent al ansei Henle a nefronilor juxtamedulari este inhibată de creșterea presiunii în artera renală, în timp ce la nivelul porțiunii papilare a tubului colector s-a observat o creștere atât a reabsorbției fracționale, cât și absolute a clorului și apei.

Explicarea modificărilor reabsorbției tubulare mediate de variațiile presionale în porțiunea distală a nefronului au fost explicate astfel: creș-

terea presiunii arteriale determină și creșterea fluxului sanguin medular, ceea ce ar produce o scădere a gradientului osmolar cortico-medular.

Cercetări ulterioare nu au confirmat această ipoteză, dar au scos în evidență că, în absența unei autoreglări perfecte a fluxului sanguin papilar, presiunea din capilarele medulare (vasa recta) crește odată cu creșterea presiunii de perfuzie renală. Această creștere de presiune în ansele capilare renale ar inhiba uptake-ul lichidului din zona papilară și ar produce, astfel, creșterea presiunii hidrostatice interstițiale, care ar putea modifica reabsorbția tubulară a sodiului și a apei.

S-a observat, de asemenea, o reducere semnificativă a răspunsului presiune-natriureză-diureză după îndepărtarea capsulei renale, fără însă ca procesul respectiv să fie eliminat în totalitate. Se precizează astfel că răspunsul presiune-natriureză-diureză poate fi modulat de către nivelurile bazale ale presiunii hidrostatice interstițiale și că este în relație directă cu mărirea schimbărilor presionale atunci când presiunea de perfuzie renală este crescută.

Măsurătorile simultane ale presiunii hidrostatice interstițiale din zonele corticală și medulară au arătat că în condițiile rinichiului intact (cu capsula sa inextensibilă prezentă), modificările presionale sunt simultane, în timp ce la rinichiul decapsulat apare o disociere. Astfel, creșterea presiunii hidrostatice medulare, ca urmare a creșterii presiunii de perfuzie a rinichiului de la 105 la 145 mmHg, nu se însoțește de nici o modificare a presiunii hidrostatice interstițiale în zona corticală. Deci, ansele capilare drepte din medulară par să fie responsabile de nivelul presiunii interstițiale renale.

Modificările presiunii hidrostatice interstițiale din medulara renală ar putea, de asemenea, să explice răspunsul rezidual presiune-natriureză, observat pe rinichiul decapsulat. Aceste studii precizează că o creștere a presiunii interstițiale în zona corticală atunci când presiunea de perfuzie renală crește este consecința creșterii presiunii capilare în „vasa recta” papilare și a presiunii lichidului interstițial medular, efect care se transmite și în zona corticală. Acest proces ar putea explica creșterea presiunii interstițiale în zona corticală renală atunci când se produce o creștere a presiunii arteriale renale fără o modificare a presiunilor hidrostatică și oncotică în capilarele peritubulare corticale. Astfel de modificări ar putea influența transportul sodiului și apei în tubul proximal prin alterarea „back-leak” și a reabsorbției pasive a ionilor, în timp ce creșterea presiunii în interstițiul medular ar modifica simultan reabsorbția tubulară în porțiunea descendentă a ansei Henle. Deci, răspunsul presiune-natriureză-diureză pare să fie mediat în cele din urmă în parte prin modificările de hemodinamică în zona medulară și ale presiunii hidrostatice a lichidului interstițial al rinichiului. Deocamdată, mecanismul prin care modificările presiunii hidrostatice a interstițiului renal afectează reabsorbția tubulară de sodiu și apă nu este explicat cu certitudine.

În afara teoriei „back-leak” de trecere paracelulară a sodiului și a apei, alți cercetători au sugerat că transportul activ de sodiu ar putea

fi influențat prin modificări fizice ale geometriei celulelor tubulare renale. Semnalul ar putea fi pe cale chimică, reprezentat de activarea autocoizilor renali, care ar produce modificarea transportului activ. În același sens s-a arătat că inhibitorii ai sintezei de prostaglandine ar reduce natriureza determinată prin creșterea directă a presiunii hidrostatice renale.

#### 11.5.2. INTERACȚIUNI NERVOASE ȘI UMORALE CU MECANISMUL PRESIUNE—NATRIUREZĂ—DIUREZA

**Interacțiuni nervoase.** O serie de date experimentale au scos în evidență posibilități de influențare a răspunsului presiune-natriureză-diureză atât prin mecanisme nervoase, cât și umorale. Astfel, în urma clampării carotidelor și a perfuziei cu noradrenalină apare evident răspunsul natriuretic și de creștere a diurezei. Acest răspuns este însă mai redus decât acela observat prin modificările presiunii de perfuzie a rinichiului, apărute ca o consecință a manevrelor mecanice de clampare a aortei. Denervarea acută renală modifică semnificativ relația dintre excreția de sodiu și presiunea de perfuzie a rinichiului la șobolani cu hipervolemie. Creșterea tonusului simpatic renal determină o reducere evidentă a răspunsului „presiune-natriureză-diureză”.

**Sistemul renină-angiotensină-aldosteron.** Depleția sodată și hidrică stimulează secreția de renină, urmată de creșterea consecutivă a nivelului circulant al Ang II, ceea ce induce o creștere a secreției de aldosteron. În consecință, angiotensina II modifică reabsorbția tubulară de sodiu atât direct (efect antinatriuretic), cât și indirect (alterarea hemodinamicii renale), prin modificarea forțelor hidrostatice și oncotice din capilarele peritubulare. Deci, modificările reabsorbției proximale a sodiului și ale rezistenței vasculare renale acționează confluent în vederea scăderii capacității rinichiului de a elimina  $\text{Na}^+$  și apă. În același timp, aldosteronul își exercită efectele atât la nivelul tubului colector, cât și la nivelul tubului distal, unde crește reabsorbția netă de sodiu și reduce „back-leak”-ul sodiului.

**Prostaglandinele.** Se știe că rinichiul este implicat major în metabolismul derivaților acidului arahidonic.  $\text{PGI}_2$  sintetizată în corticala renală se pare că intervine în elaborarea reninei ca răspuns la scăderea presiunii de perfuzie renală.

La rândul lor, prostaglandinele  $\text{PGE}_2$  sunt sintetizate de celulele interstițiale și cele ale tubului colector. Se pare că sinteza lor este stimulată de Ang II. Atât  $\text{PGI}_2$ , cât și  $\text{PGE}_2$  au acțiuni vasodilatatoare și este posibil să reprezinte sistemul vasodilatator care să contracareze efectele vasoconstrictoare ale tromboxanului  $\text{A}_2$ , Ang II și ale altor amine biogene la nivelul vaselor renale și în sectorul vascular extrarenal.

Activitatea  $\text{PGE}_2$  și a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  pare să varieze în funcție de balanța sodiului.  $\text{PGE}_2$  inhibă efectele hidrostatice ale vasopresinei, stimulând excreția apei libere.  $\text{PGE}_2$  inhibă, de asemenea, reabsorbția sodiului și/sau a clorului la nivelul porțiunii groase a ramului ascendent și la nivelul porțiunii corticale a tubului colector. Atât  $\text{PGE}_2$  cât și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  inhibă reabsorbția ureei de-a lungul tubului colector.

În plus, s-a evidențiat faptul că răspunsul presiune-natriureză-diureză se acompaniază de o creștere a excreției urinare de  $\text{PGE}_2$ .

Date recente au precizat că prostaglandinele renale ar modula răspunsul presiune—natriureză prin modificarea presiunii hidrostatice interstițiale datorită variațiilor rezistenței vaselor medulare.

**Sistemul kininelor.** Sistemul kininelor biologic active se pare că influențează distribuția fluxului sanguin renal, precum și excreția de apă și electroliți, acționând ca hormon paracrin. Bradikinina are efect natriuretic prin acțiune predominantă la nivelul tubului colector.

#### 11.6. LUCRUL RINICHIULUI

Pentru îndeplinirea funcțiilor proprii, celulele renale efectuează un lucru care implică cheltuiulă de energie.

Lucrul rinichiului a putut fi calculat în mod indirect prin consumul de oxigen al acestuia și care la om este de  $10 \text{ cm}^3$  oxigen/minut. Acest consum traduce o cheltuiulă de energie de circa  $60\text{--}180 \text{ cal}/24$  de ore, adică  $1/12$  din metabolismul bazal, consum foarte ridicat dacă îl raportăm la greutatea rinichilor și care nu reprezintă decât  $0,7\%$  din greutatea corporală.

#### 11.7. REGLAREA FUNCȚIEI RENALE

Cantitatea de urină produsă de rinichi în 24 de ore ca, de altfel, și concentrația diferitelor substanțe solvite variază în limite foarte largi.

Aceste variații de necesitate se produc datorită intervenției a numeroși factori, care își manifestă acțiunea fie pe cale nervoasă, fie prin intermediul unor substanțe umorale.

Influențele nervoase și hormonale se exercită de cele mai multe ori în mod conjugat asupra rinichiului.

##### 11.7.1. MECANISMELE NERVOASE DE REGLARE A FUNCȚIEI RENALE

Intervenția factorilor nervoși în modificarea funcției renale a fost observată încă de multă vreme în cazul anumitor stări comatoase însoțite de anurie sau, din contră, de poliurie.

În 1858, Cl. Bernard a provocat, prin puncția bulbului rahidian, poliurie (însoțită de albuminurie sau de glicozurie) sau anurie în funcție de nivelul la care s-a practicat puncția. O serie de alte cercetări ulterioare demonstrează rolul sistemului nervos vegetativ asupra rinichiului. Descrierea diverselor reflexe viscero-renale, sau reno-renale, influența reflex-condiționată a scoarței cerebrale vin să completeze capitolul atât de complex al acțiunilor nervoase asupra activității rinichiului.

Intervenția sistemului nervos vegetativ asupra activității renale se manifestă prin efecte vasomotorii. Excitarea pediculului renal provoacă vasoconstricție în sistemul arterial și scăderea debitului venos al rinichiului. Secționarea lui provoacă vasodilatație și mărirea diurezei.

Sistemul nervos vegetativ intervine în modificarea diurezei și în alt mod. S-a observat că, în timpul diurezei normale, numai o jumătate din totalul glomerulilor este permeabilă circulației, cealaltă jumătate rămânând rând pe rând inactivă. Această alternanță funcțională glomerulară a fost denumită „tur de serviciu”. Acest fenomen poate fi influențat de agenți farmacodinamici. Cafeina deschide un număr mai mare de glomeruli, având drept rezultat poliuria consecutivă, iar adrenalina scoate din circulație până la 95% din glomeruli, determinând oligurie prin vasoconstricția realizată.

De asemenea, excitarea splanhnicului exclude glomerulii prin vasoconstricția arteriolei aferente, iar secționarea sa suprimă alternanța glomerulară, mărind numărul glomerulilor activi. Interesant de remarcat este faptul că după un timp variabil de la secționarea splanhnicului, intermitența funcțională glomerulară reappare, probând astfel existența unei vasomotricității autonome renale.

Deci, sistemul nervos vegetativ intervine în reglarea funcției rinichiului prin jocul vasomotor, care controlează variațiile presiunii sanguine intraglomerulare ale fluxului sanguin glomerular și, implicit, ale diurezei.

#### 11.7.2. MECANISMELE HORMONALE DE REGLARE A FUNCȚIEI RENALE

Intervenția glandelor endocrine în activitatea renală se manifestă îndeosebi asupra mecanismelor prin care rinichiul participă la menținerea balanței hidrosaline corecte a organismului. Acțiunea diferiților hormoni (ADH, Aldo, ANF etc.) se exercită fie direct la nivelul rinichiului, fie indirect, prin modificarea factorilor care reglează distribuția și mișcarea apei și electroliților în organism.

Extractele de hipofiză posterioară conținând ADH exercită o acțiune oligurică. Acțiunea antidiuretică a ADH rezultă în urma creșterii reabsorbției de apă în segmentul distal al nefronului (tub distal și tub colector). Este vorba de reabsorbția facultativă, care reprezintă în medie 15% din filtratul glomerular. Deci, ADH intervine în ajustarea cantității de apă care trebuie eliminată din organism.

De remarcat că numai la om hormonul antidiuretic (vasopresina) intervine în reabsorbția tubulară de apă, la reptile aceasta influențează filtrarea glomerulară, iar la păsări influențează atât filtrarea, cât și reabsorbția apei.

Mecanismul prin care ADH crește reabsorbția de apă este încă discutat. Unii cercetători susțin ipoteza că ADH ar acționa prin intermediul hialuronidazei. Această enzimă, acționând asupra mucopolizaharidelor structurale, ar determina depolarizarea acestora și, astfel, ar crește permeabilitatea pentru apă a peretelui tubular.

Alți cercetători au pus în evidență că vasopresina acționează prin legarea de receptori specifici de la nivelul membranei celulelor-țintă.

S-au descris două subtipuri de receptori pentru vasopresină: receptori  $V_1$ -vasculari, evidențiați pe membrana fibrelor musculare netede din structura arteriolelor, hepatocite, trombocite, medulosuprarenală, adenohipofiză, și receptori  $V_2$ , prezenți în membrana porțiunii terminale a tubului distal și a tubilor colectori.

Legarea vasopresinei de receptori  $V_1$  este urmată de activarea fosfolipazei C-membranare, care stimulează producerea intracitoplasmatică de 1,2-diacylglicerol și de 1,4,5-inozitol trifosfat, urmată de activarea protein kinazei C și mobilizarea  $Ca^{2+}$  intracelular. Creșterea concentrației  $Ca^{2+}$  intracelular determină activarea calmodulin kinazei, urmată de suita de procese finalizate prin răspuns celular.

La nivelul tubului renal, cuplarea vasopresinei (hormonului antidiuretic) cu receptori de tip  $V_2$  este urmată de activarea adenilat ciclazei, care determină creșterea concentrației intracitoplasmatică de 3'5'-cAMP ce activează protein kinaza A. La rândul ei, protein kinaza A activată determină fosforilarea actin-binding proteinei, a vilinei și eliberarea de ioni de calciu, efecte urmate de agregarea canalelor de apă de la suprafața luminală a tubului urinifer și creșterea reabsorbției de apă.

O varietate complexă de stimuli este capabilă să influențeze hipotalamusul care, printr-un mecanism tensio-osmoreglator, menține la valori constante echilibrul hidroelectrolitic al organismului în vederea eliberării de ADH retrohipofizar în circulația sanguină (fig. 383).

Corticosuprarenala reprezintă de asemenea o glandă cu secreție internă care intervine în mare măsură în reglarea funcțiilor rinichiului.

Toți steroidii corticosuprarenali, dar în special mineralocorticoizii intervin în reglarea funcției renale. Dintre aceștia, mai bine cunoscuți sunt dezoxicorticosteronul (DOC) și aldosteronul, denumit și electrocortină sau corticoid electrolitreglator. Cel mai activ hormon este aldosteronul,

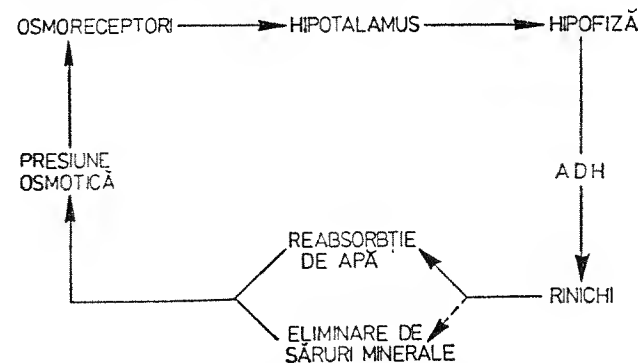


Fig. 383. Intervenția hormonului antidiuretic în mecanismul de reglare a funcției renale.

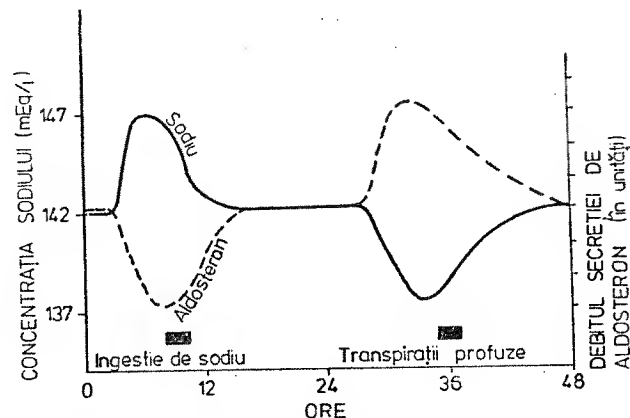


Fig. 384. Interrelații între nivelul sodiului plasmatic și secreția de aldosteron.

care la nivelul rinichiului are acțiune de 100 de ori mai puternică decât DOC.

De remarcat că aldosteronul reduce eliminarea de  $\text{Na}^+$  și crește pe aceea de  $\text{K}^+$  la nivelul rinichiului, glandelor sudoripare, glandelor salivare etc.

Aldosteronul eliberat în circulație își manifestă acțiunea cu precădere la nivelul tubului distal, stimulând, așa cum s-a precizat în paginile anterioare, reabsorbția  $\text{Na}^+$  din urină în celula tubulară și eliminând  $\text{K}^+$  în lumenul tubului. Se pare că aldosteronul nu acționează numai la nivelul tubului distal, întrucât s-a observat facilitarea transportului de  $\text{Na}^+$  și în segmentul proximal și chiar în tubul colector (fig. 384).

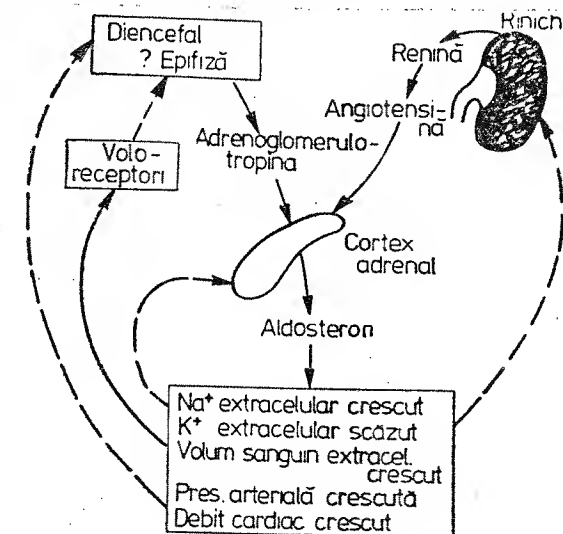
Efectele aldosteronului la nivelul celulei tubulare se realizează după cuplarea prealabilă cu receptorii din teritoriul celular — ipoteza inducției.

Există și alte păreri cu privire la modalitățile de realizare a efectelor aldosteronului. Unii cercetători presupun că mineralocorticoizii ar determina creșterea permeabilității polului apical al celulei epiteliale pentru ionul de sodiu prin deschiderea unor canale de sodiu și, astfel, ar facilita contactul său cu pompa — teoria permeazelor.

Alți autori presupun un efect de creștere a activității pompei de sodiu și stimularea sintezei sau activării  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPazei.

Și, în sfârșit, o altă teorie susține că aldosteronul și-ar manifesta acțiunea prin activarea uneia sau mai multor etape metabolice cu rol în stimularea sintezei de ATP. În acest mod, aldosteronul ar determina creșterea concentrației materialului energetic necesar pentru funcționarea pompei.

Fig. 385. Mecanisme posibile de reglare a secreției de aldosteron.



După unii autori, glanda suprarenală este stimulată în vederea secreției de mineralocorticoizi, în afara ionilor de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , a sistemului renină-angiotensină și ACTH și de către un factor eliberat de epifiză denumit adrenoglomerulotropină (fig. 385).

În reglarea activității renale, un rol deosebit îl au și peptidele natriuretice. Evidențiată pentru prima dată în cardiomiocitele atriale, sinteza factorului natriuretic atrial (ANF) a fost identificată apoi și în sistemul nervos și chiar în rinichi. Aceste peptide, cu structură și denumire diferite în funcție de locul de sinteză, intervin în principal în homeostazia hemodinamicii organismului. Intervenția peptidelor natriuretice în procesul amintit se realizează, pe de o parte, prin implicarea lor în mecanismele de reglare a metabolismului hidroelectrolitic, iar, pe de altă parte, prin variații ale tonusului vascular.

Deoarece de a fi elucidate toate implicațiile sistemului de peptide natriuretice în economia funcțională a organismului, se admite până în prezent că cele mai importante roluri s-ar rezuma la:

- inhibarea secreției de vasopresină de la nivelul neurohipofizei;
- relaxarea musculaturii netede;
- inhibarea reabsorbției  $\text{Na}^+$  și apei la nivelul tubului urinifer;
- inhibarea secreției de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular renal;
- scăderea sintezei de aldosteron de către celulele zonei glomerulare a glandei corticosuprarenale.

Prin aceste efecte, peptidele natriuretice realizează o scădere a volumului și presiunii sanguine ca urmare a creșterii diurezei, eliminărilor de sodiu și altor electroliți, precum și a vasodilatației arteriole.

Peptidele natriuretice pot influența funcția renală atât prin acțiuni la nivelul polului glomerular, cât și al celui tubular al nefronului. Efectele glomerulare se materializează prin creșterea filtrării glomerulare, atât prin creșterea coeficientului de ultrafiltrare la nivelul capilarelor glomerulare, cât și prin modificări adecvate ale rezistenței arteriolelor aferente și eferente.

La nivelul polului tubular, ANF afectează transporturile transtubulare de apă și electroliți atât la nivel proximal, cât și în porțiunea medulară a canalului colector.

În condiții bazale, reabsorbția de apă și sodiu este modificată de către ANF în mod indirect, prin inhibarea efectelor angiotensinei II la nivelul tubului proximal. De asemenea, ANF determină creșterea eliminărilor de  $\text{Na}^+$  și apă prin acțiune la nivelul porțiunii terminale a nefronului. Excreția renală de apă este influențată prin inhibarea reabsorbției sale indusă de vasopresină la nivelul tubului colector.

Inhibarea reabsorbției de  $\text{Na}^+$  se realizează prin intermediul receptorilor specifici. S-au descris până în prezent trei tipuri de receptori specifici. Mesagerul secund este cGMP, care influențează reabsorbția electrogenă de  $\text{Na}^+$ , reducând probabilitatea de deschidere a canalelor cationice la nivelul polului luminal al membranei celulei tubulare. cGMP odată format blochează canalul cationic și, respectiv, reabsorbția de  $\text{Na}^+$  prin două mecanisme:

- o posibilitate de inhibare a canalelor s-ar realiza printr-un mecanism independent de fosforilări, fixându-se fie pe situsul de modificare alosterică a canalului, fie pe o subunitate reglatoare;

- o altă posibilitate de blocare a canalelor cationice s-ar realiza prin activarea protein kinazei cGMP-dependente, care pe o cale secvențială implică proteina Gi-GTP.

Aceste mecanisme cGMP-dependente inhibă reabsorbția de sodiu la nivelul canalului colector din medula internă și explică în mare parte natriureza observată după creșterea nivelului plasmatic de ANF.

În afara hormonului antidiuretic, aldosteronului și peptidelor natriuretice, numeroși alți factori hormoni intervin secundar în reglarea hidroelectrolitică, începând cu glucocorticoizii și sfârșind cu hormonii tiroidieni și sexuali. Unii cercetători presupun existența unui hormon diuretic eliberat de către hipofiza anterioară. Totuși, nu s-a izolat un principiu specific, capabil să contrabalanseze acțiunea hormonului antidiuretic. Puterea diuretică a extractelor de hipofiză anterioară rezultă probabil din acțiunea conjugată a mai multor hormoni pe care îi conține. Insulina scade pragul renal de eliminare a glucozei, iar adrenalina în doze mici crește fluxul de filtrare glomerulară, în timp ce în doze mari fluxul scade.

Parathormonul, prin efectele sale renale, intervine în menținerea echilibrului fosfo-calcic. Administrarea parathormonului la om determină creșterea rapidă a excreției urinare de fosfat, sodiu, potasiu și bicarbonat și scăderea eliminării de calciu, magneziu, ioni de hidrogen, amoniac.

niac. Cel mai evident efect al parathormonului este de stimulare a excreției ionului fosfat. Hormonul paratiroidian și-ar realiza acțiunea prin două mecanisme: pe de o parte, prin inhibiția reabsorbției proximale a fosfaților, iar, pe de altă parte prin stimularea secreției acestui ion.

Parathormonul crește capacitatea renală de reabsorbție a calciului, acționând la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle și tubului contort distal. Parathormonul crește, de asemenea, și reabsorbția tubulară a magneziului la nivelul segmentului larg al brațului ascendent al ansei Henle. Dar, administrarea cronică de parathormon nu se însoțește de hipermagneziemie, probabil datorită hipercalcemiei asociate, care inhibă reabsorbția tubulară renală de magneziu.

Rolul parathormonului în reglarea fiziologică a magneziemiei pare să fie astfel mai puțin important. Deși secreția de parathormon este stimulată acut de către scăderea magneziului plasmatic, ea este de aproximativ trei ori mai puțin importantă decât în cazul calciului în cantități echimolare.

Parathormonul își realizează efectele prin acțiune metabolică directă la nivelul celulei epiteliale tubulare. Există receptori pentru parathormon la nivelul membranei celulelor epiteliale ale tubului proximal. Prin interacțiunea parathormon — receptori specifici membranari se activează sistemul adenilat ciclază —  $3'5'$ -cAMP, care realizează efectele menționate. Concomitent, are loc și o eliminare parțială a cAMP în urină, prezența sa fiind considerată ca o dovadă a activității paratiroidiene.

Calcitonina stimulează moderat reabsorbția tubulară de calciu la nivelul ansei Henle și al tubului distal. Și acest hormon acționează la nivelul rinichiului prin intermediul unor receptori membranari specifici, activând sinteza de cAMP intracelular.

În acțiunea sa la nivelul rinichiului, parathormonul se găsește în strânsă corelație cu vitamina D. Este știut faptul că vitamina  $\text{D}_3$  (colecalciferolul), forma absorbită la nivelul intestinului, nu este activă asupra metabolismului fosfo-calcic. Forma activă prezintă doi oxidrili în pozițiile 1 și 25. Hidroxilarea colecalciferolului în poziția 25 se face la nivelul ficatului, iar a doua hidroxilare (în poziția 1) se realizează de către rinichi. Transformarea 25-hidroxicolecalciferolului de către rinichi este controlată indirect de valoarea echilibrului fosfo-calcic și nemijlocit de parathormon. În acest context, numeroși fiziologi atribuie parathormonului rolul de „stimulină” a sintezei de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Această acțiune a parathormonului se realizează prin intermediul efectului de stimulare a eliminării fosfaților la nivel renal. Scăderea concentrației plasmatice a fosfaților stimulează sinteza de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  la nivelul cortexului renal.

Vitamina  $\text{D}_3$ , devenită activă după hidroxilarea renală în poziția 1, favorizează reabsorbția tubulară de calciu. Efectele  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  asupra reabsorbției de calciu la nivelul tubului urinifer sunt directe și se realizează prin intermediul receptorilor specifici, prezenți în celulele tubului distal.

### 11.8. EXPLORAREA FUNCȚIILOR RINICHIULUI

Pentru explorarea stării funcționale a rinichiului se descriu o multitudine de metode și tehnici.

Unele dintre aceste metode oferă date asupra funcțiilor renale în ansamblu, probele indirecte, care se referă la examenul de urină și examenul de sânge și care oferă indicații asupra capacității rinichiului de menținere a: izotoniei, izovolemiei și a concentrației plasmatice normale a produșilor de catabolism proteic.

Există însă și metode directe de explorare a uneia din funcțiile rinichiului:

- explorarea fluxului plasmatic renal;
- determinarea filtratului glomerular;
- explorarea reabsorbției tubulare;
- studiul excreției (secreției) active;
- proba de diluție și concentrare etc.

#### 11.8.1. METODE INDIRECTE DE EXPLORARE A FUNCȚIILOR RINICHIULUI

**Examenul de urină.** Urina este produsul final al activității excretorii a rinichiului și conține resturi ale metabolismului intermediar proteic și săruri solvite în apă, care sunt eliminate din organism ca rezultat al funcției rinichiului de menținere constantă a homeostaziei hidroelectrolitice a mediului intern.

Pentru explorarea stării funcționale a rinichiului și pentru diagnosticul unei nefropatii, examenul de urină este indispensabil.

Introducerea unor noi metode de explorare funcțională a rinichiului prin tehnicile cantitative — testul Addis-Hamburger, electroforeza și imuno-electroforeza proteinelor din urină, ca și determinarea activității enzimelor urinare în nefropatii au făcut să crească și mai mult valoarea diagnostică a examenului de urină.

Examenul urinei trebuie să înceapă cu studiul ei macroscopic: volumul, transparența, culoarea, mirosul, densitatea etc. Este, deci, vorba de examenul fizic al urinei.

**Volumul de urină — diureza:** cantitatea de urină eliminată în decursul a 24 de ore poartă numele de diureză și are o valoare de 900—1500 ml. Urina obligatorie este de 500 ml/24 h, restul de urină (400—1000 ml) reprezintă urina facultativă. Volumul de urină variază în condiții fiziologice, în plus sau în minus, în funcție de cantitatea de lichide ingerate, efortul fizic depus, temperatura mediului ambiant, stări emoționale etc.

Regimurile bogate în lichide pot crește diureza până la 2000 ml/24 h și chiar mai mult, un efect invers observându-se în condițiile în care aportul lichidian este scăzut. Efortul fizic intens, însoțit de transpirații abundente determină o scădere a diurezei. Temperatura ambiantă scăzută prin vasoconstricție periferică mobilizează o mare parte din sân-

gele existent în plexurile subpapilare și determină o creștere a volumului de urină. Un efect invers, de scădere a diurezei, apare în condițiile unor temperaturi ridicate în ambianță. Prin mecanism conjugat, efortul fizic desfășurat în condiții de ambianță termică ridicată poate să inducă perturbări hidroelectrolitice însoțite de oligurie, retenție azotată etc.

Modificări ale diurezei furnizează indicații importante și pentru diagnosticul bolilor de rinichi. Creșterea cantității de urină eliminată este cunoscută sub numele de poliurie, scăderea diurezei — oligurie, iar lipsa de formare a urinei — anurie.

**Transparența:** urina normală și proaspăt emisă este limpede și transparentă. În anumite stări patologice, urina este tulbură, așa cum se întâmplă în piurie sau bacteriurie sau când se elimină o cantitate mare de urați și oxalați. În glomerulonefrita acută, urina are aspect de bulion de carne.

**Culoarea urinei** este galben-verzuie, datorită prezenței urocromului și urobilinei. În general, urina de dimineață este mai închisă la culoare decât în cursul zilei. Stările patologice modifică adeseori culoarea urinei. Astfel, în glomerulonefrite urina devine sanguinolentă datorită prezenței sângelui care imprimă culoarea roșie. În sindroamele icterice urina este închisă (culoare brună), datorită prezenței în cantitate mare a pigmentilor biliari, iar în sindroamele nefrotice urina devine lactescentă.

**Densitatea urinei** variază între 1 015—1 022. Aceste variații se datoresc capacității rinichiului de a dilua sau concentra urina pe seama eliminării unor cantități mai mari sau mai mici de apă și substanțe solvite.

În timpul ingestiei de lichide, densitatea scade în jurul cifrei de 1 010, iar pe parcursul probei diluției ea ajunge chiar până la 1 003—1 001.

Prânzurile uscate cresc densitatea urinei peste 1 022, iar în cazul probei de concentrare poate să ajungă la 1 028—1 030.

Rinichiul sclerotic își pierde capacitatea de diluție și concentrare a urinei, eliminând o urină cu densitate aproape constantă (1 009—1 011) — izostenurie.

**Reacția urinei** este variabilă în funcție de regimul alimentar și de diferitele momente ale zilei în care s-a făcut recoltarea. Emisiile din cursul dimineții au un pH mai fix. În cazul unei alimentații mixte, urina are un pH acid (6,2—6,6). Ca urmare a unei alimentații carnată pH-ul variază între 5,2—5,3, pentru ca un regim eminent vegetarian să deplaseze pH-ul spre alcalinitate (7—7,5). La tineri, pH-ul urinar este mai alcalin. Din contră, în timpul iernii, datorită consumului sporit de alimente conservate, pH-ul este mai acid.

**Mirosul** este caracteristic datorită substanțelor aromatice și amoniacului.

**Compoziția urinei.** Aceasta diferă mult de a plasmei. În primul rând, urina nu conține proteine și glucoză. Conține 950 ml apă la litru de urină, iar restul de 50 ml apă la litru este reprezentat prin substanțe organice și anorganice.

**Substanțele organice** prezente în urină sunt în marea lor majoritate produși rezultați în urma metabolismului celular.



Ureea se elimină prin urină în timp de 24 de ore în cantitatea de 25 g. După cum se poate observa, concentrația ureei în urină este de aproape 60—80 de ori mai mare decât în plasma sanguină.

Acidul uric se elimină în cantitate de 0,6—0,7 g în timp de 24 de ore. După cum se știe, concentrația plasmatică a acidului uric variază între 2—4 mg/dl, așa încât se observă o concentrare foarte intensă și a acestui produs de eliminare în urină față de plasmă.

Creatinina este, de asemenea, în concentrație mult mai mare în urină (100 de ori), ea eliminându-se în cantitate de 1—2 g/24 de ore.

Acizii aminați se elimină prin urină aproximativ 0,35—0,50 g în 24 de ore. De asemenea, prin urină se elimină: acid oxalic, acid citric, acid beta-oxibutiric, ca atare sau sub formă de săruri etc.

Pigmenții urinari sunt urocromul (0,3 g/24 h) și urobilina (25 mg/24 h).

Tot prin urină se elimină: vitamine (vitamina C, când aceasta se administrează în exces, vitamine din complexul B), enzime (lactic dehidrogenaza), acidul vanilmandelic, estrogenii, 17-cetosteroidii etc. Dozarea lactic dehidrogenazei în urină reprezintă un test de explorare a funcției renale.

În cadrul *substanțelor anorganice*, constituentul principal este reprezentat de cloruri, care se elimină în cantitate de 12—15 g/24 h. Dintre acestea, NaCl deține ponderea cea mai mare, eliminându-se zilnic în cantitate de 10—12 g.

Sulfatii se elimină ca atare sau sub formă de produși sulfoconjugăți și indican, în cantitate de 2 g/24 h.

Fosfații se elimină 1,5 g/24 h, amoniacul 0,7 g/24 h, fiind de 400 de ori mai concentrat decât în plasmă.

Sodiul se elimină 3—5 g/24 h, potasiul 2—3 g/24 h, concentrație de aproximativ 10 ori mai înaltă decât în plasmă.

Calciul se elimină 0,2 g/24 h, magneziul 0,1 g/24 h și, de asemenea, carbonați și bicarbonați, în funcție de necesitățile de moment ale organismului.

**Sedimentul urinar.** Examenul urinei trebuie completat întotdeauna cu urmărirea la microscop a sedimentului urinar. Examenul se execută din urina proaspătă, după centrifugare (5 minute de 2 000 turații/min).

În sedimentul urinar se pot întâlni elemente de origine celulară — hematii, leucocite, epiteli, cilindri de precipitare, diferite cristale, microorganisme etc.

Se admite că prezența hematiilor în urină indică existența unui proces patologic la nivelul rinichiului, pentru că, în general, hematiile lipsesc în sedimentul subiecților normali.

Leucocitele sunt prezente în urină. Chiar în cazul sedimentului normal numărul acestora variază între 1—10 pe un câmp microscopic. În condiții patologice, numărul leucocitelor crește peste 10 până la 15 și mai mult pe câmpul microscopic.

Celulele epiteliale apar în condiții normale de la nivelul căilor urinare. Creșterea numărului lor arată, de regulă, o inflamație catarală, descuamativă la nivelul căilor urinare.

Cilindrii iau naștere în tubii uriniferi prin coagularea substanțelor prezente în tubi și reprezintă adevărate mulaje ale acestora. În marea majoritate a cazurilor, cilindrii sunt consecința precipitării de proteine. Aceștia poartă numele de cilindri hialini în care, eventual, au fost incluse sau de care au aderat hematii (cilindri hematici), leucocite (cilindri leucocitari), celule epiteliale intacte (cilindri epiteliali) sau eventual degenerate granular (cilindri granuloși sau grăsoși) etc.

Cristalele de oxalați, fosfați, carbonați, acid uric pot apărea și în urina normală în condiții de reducere a diurezei sau de aport alimentar dezechilibrat (exces de ciocolată, viscere, făinoase, spanac etc.). Eliminarea abundentă de cristale prin urină la un subiect cu diureză normală și dietă echilibrată este aproape întotdeauna patologică.

În urină pot fi prezente și microorganisme. Pentru punerea în evidență a acestora, urina trebuie colectată aseptice. Decelarea microorganismelor pe frotiul colorat obținut din sedimentul urinar (albastru de metilen, Gram, Ziehl) se cere completată prin examene bacteriologice de specialitate.

Punerea în evidență și determinarea elementelor sedimentului urinar se face mai exact prin proba Addis. Se recoltează urina din 12 ore (24 de ore), se centrifughează (după o prealabilă omogenizare) 10 ml din aceasta la 1 600 turații/min timp de 10 minute și se îndepărtează 8,9 sau 9,5 ml din supernatant, concentrând astfel sedimentul de 5—10—20 de ori. Se numără apoi elementele (hematii, leucocite, celule, cilindri) pe hemocitometru.

Hamburger a modificat tehnica, calculând eliminarea elementelor respective în timp de un minut. Pentru ușurarea calculului diurezei pe minut se poate face recoltarea urinei într-un interval de 100 de minute.

După tehnica Addis se elimină în medie: 500 000 de hematii, 1—2 milioane de leucocite, 5 000 de cilindri în 24 de ore.

Conform metodei propuse de Hamburger, fluxul de eliminare al elementelor celulare este: hematii 0—100/min; leucocite 0—500/min; cilindri 0—7/min.

**Examenul sângelui.** Studiul modificărilor proteinelor serice, ca de altfel și dozarea substanțelor azotate neproteice (uree, creatină, creatinină, acid uric etc.) conținute în plasma sanguină constituie un indicator util în aprecierea funcției rinichiului.

Scăderea proteinelor plasmatice este cauzată uneori de pierderea lor pe cale urinară.

Proteinemia mai mică de 6—7 g/dl de plasmă determină scăderea presiunii coloidosmotice a sângelui. Datorită acestui fapt, apa interstțială trece cu greutate și nu în totalitate la nivelul capătului venos al capilarului, generând edemele. De fapt, edemul reprezintă una din primele manifestări de suferință renală. Edemul renal se caracterizează prin aspectul generalizat, este moale, alb și nedureros.

Atunci când capacitatea funcțională a rinichiului este îngrădită, eliminarea substanțelor de excreție, rezultate în urma proceselor metabolice din organism, cât și a substanțelor străine nu se mai face în condiții nor-

male, acestea fiind reținute în sânge și, în consecință, crește concentrația lor serică.

Dintre produșii finali ai metabolismului proteic, *ureea* reprezintă principalul compus azotat neprotic din sânge. În mod normal, concentrația ureei în sânge este de 20—40 mg/dl. Creșterea concentrației ureei în sânge reprezintă semnul cel mai fidel al insuficienței renale. De altfel, mărirea acestor creșteri permite să se aprecieze gravitatea bolii.

Valorile ureei pot să crească peste 1 g/l, ajungând chiar la 4—5 — 10 g/l, stare ce poartă numele de uremie. Valorile ureei sanguine sunt crescute într-o serie de boli renale: glomerulonefrită acută, glomerulonefrită cronică, pielonefrită, nefropatie lupică, insuficiență renală, sau în boli ale altor organe care interesează și rinichiul, cum sunt hipertensiunea arterială malignă, hipertensiunea arterială primitivă stadiul III etc.

În condiții normale, concentrația serică a *creatininei* este constantă, nefiind influențată de aportul alimentar, de diureză sau de efort. Ea se cifrează la valorile de 0,6—1,3 mg/dl. Constanța nivelului seric al creatininei arată originea sa strict endogenă (din creatină și fosfagen). Creatinina crește în sânge înaintea creșterii ureei sanguine, fiind un indicator mai fidel al afectării funcției rinichiului.

*Rezerva alcalină* (RA) reprezintă un important indicator asupra funcției renale. În mod normal, valoarea RA este de 50—60 vol. CO<sub>2</sub>/‰ ml sânge.

Când funcția respiratorie este normală, scăderea rezervei alcaline indică tendința la acidoză, în timp ce creșterea ei denotă o stare de alcaloză, ca urmare a imposibilității de eliminare pe cale renală a corpilor acizi sau bazici. Ambele stări pot fi întâlnite mai ales în insuficiența renală.

TABELUL XXXII

Exprimare comparativă a compoziției chimice a plasmă și urinei

Elemente	Plasmă	Urină	Conc. urină / conc. plasmă
	g/l	g/l	
Proteine	70	0	60—70
Uree	0,20—0,40	15—30	0
Acid uric	0,045	0,09—1,6	2—40
Creatinină	0,01	0,8—1,20	80—120
Acizi aminați	0,5	0,8—1	1—2
Bilirubină	0,005	0	0
Glucoză	1	0	0
Colesterol	1,5—2,3	urme	0
Na <sup>+</sup>	3,3	3—6	1—2
K <sup>+</sup>	0,19—0,21	2—3	10—15
Mg <sup>2+</sup>	0,018—0,020	0,10	5
Ca <sup>2+</sup>	0,1	0,1—0,3	1—3
Cl <sup>-</sup>	3,65	5—7	1—2
CO <sub>2</sub> H <sup>-</sup>	1,65	0	0
PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	0,045	1,4—3,5	30—80
SO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	0,1	1—1,5	10—15
(NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup>	0,001—0,002	1—3	1 000—2 000

*Ionograma* dă informații separate asupra concentrației fiecărui ion din plasmă. Determinarea principalilor electroliți în umorile organismului are o deosebită importanță teoretică și practică în domeniul nefropatiilor, având în vedere rolul deosebit al rinichiului în menținerea echilibrului hidroelectrolitic (tabelul XXXII).

### 11.8.2. METODE DIRECTE DE EXPLORARE A FUNCȚIILOR RINICHIULUI

Așa după cum se știe, rinichiul își realizează funcția sa de menținere a homeostaziilor organismului prin punerea în joc a unor mecanisme funcționale, din care cele mai importante sunt:

- o adecvată irigație renală;
- un proces eficace de filtrare glomerulară;
- o reabsorbție selectivă și activă la nivelul tubilor;
- o secreție activă;
- mecanismul de diluție și concentrare a urinei.

Există astăzi metode care dau posibilitatea să se aprecieze cantitativ fiecare din aceste mecanisme funcționale, diferiții factori care reglează aceste procese, ca, de altfel, și lanțul de fenomene prin care ele se realizează.

Majoritatea probelor funcționale renale directe se bazează pe principiul *clearance*-ului. Altele cercetează influența exercitată de factorii care în mod normal controlează respectivul mecanism funcțional sau influența exercitată de unele substanțe inhibitoare. Se poate studia, de asemenea, comportarea rinichiului la încărcări ale organismului cu substanțe a căror excreție se cercetează (așa-numitele probe de încărcare).

**Filtrarea glomerulară.** Pentru aprecierea filtrării rinichiului se folosește metoda *clearance*-ului.

Așa după cum am arătat, prin *clearance* se înțelege volumul de plasmă, exprimat în mililitri, depurat de respectiva substanță într-un minut și se calculează după formula:

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

în care, U=concentrația urinară a substanței în mg/ml; V=volumul urinar pe minut în mililitri; P=concentrația plasmatică a substanței în mg/ml.

Pentru determinarea filtratului glomerular, așa cum am mai arătat, se folosește inulina, care are un *clearance* de 126—128 ml/min.

Tot pentru determinarea debitului de filtrare se mai pot folosi: manitolul, creatinina sau hiposulfitul de Na.

**Fluxul plasmatic renal.** În condiții experimentale, irigația renală poate fi direct explorată prin măsurarea fluxului sanguin în vena renală. În condiții clinice, determinările se pot face prin aplicarea principiului Fick. Dintre substanțele folosite pentru determinarea fluxului plasmatic

renal, cei mai utilizați sunt acidul paraaminohipuric (PAH), diodrastul și o serie de alte substanțe organice, între care și penicilina.

Testul se face perfuzând PAH sau oricare altă substanță aleasă în ritm continuu, în așa fel încât concentrația plasmatică a substanței să rămână joasă, dar constantă în tot timpul recoltărilor de sânge și cate-terizărilor vezicale. Atât recoltarea sângelui, cât și a urinei se face la perioade de timp bine stabilite.

*Clearance-ul PAH*, deci fluxul plasmatic renal, este de 680—690 ml/min. Se poate, deci, observa că, din acest flux plasmatic, filtratul glomerular reprezintă doar 20% (126—128 ml/min).

*Explorarea reabsorbției selective.* Deși, principial, testele de explorare a reabsorbției diferitelor substanțe sunt aceleași, factorii de reglare sunt diferiți, iar prezentarea lor trebuie să fie făcută separat pentru reabsorbția obligatorie și facultativă.

Explorarea reabsorbției de glucoză oferă date suficiente pentru reabsorbția obligatorie.

Se știe că din punct de vedere al reabsorbției glucozei nu toți nefronii unui rinichi se comportă egal. Unii nefroni (slabi) își saturează rapid capacitatea de transport al glucozei. Alți nefroni (puternici) își saturează mai greu posibilitățile de transport al substanței respective. Se înțelege de aici că în condițiile unei creșteri progresive a concentrației de glucoză în plasmă și, deci, în filtratul glomerular, primele urme de glucoză apar în urină după saturarea capacității de transport al glucozei în nefronii slabi și, deci, înainte de a se atinge  $T_m$  al glucozei ( $T_mG$ ) și care corespunde momentului în care capacitatea de transport al glucozei a tuturor nefronilor este saturată.

În mod normal, *clearance-ul* glucozei este de 270—350 mg/min. Explorarea  $T_mG$  constituie unica modalitate de diagnostic al diabetului renal glucozuric, în care celelalte mecanisme funcționale renale sunt normale.

Explorarea reabsorbției facultative folosește *clearance-ul* fosfaților, al sodiului, al acizilor aminați etc.

În cazul fosfaților, se știe că aceștia, filtrați la nivelul glomerulilor, se reabsorb printr-un mecanism de transport activ la nivelul tubilor proximali în cantitatea de 90—95%, procesul fiind controlat de hormonul paratiroidian. Pentru acest motiv, nici fosfaturia, nici fosfatemia nu pot da date asupra funcției rinichiului, întrucât nu permit separarea componentei renale de efectele parathormonului.

Normal, *clearance-ul* fosfaților este de 2—5 mg/min.

Aprecierea eficienței factorilor de reglare a mecanismului de transport al fosfaților se poate realiza cu ajutorul testului Ellsworth-Howard, al testelor cu probenecid și al testului de perfuzie calcică.

Testul Ellsworth-Howard constă în determinarea fosfaturiei în cinci probe separate de urină, toate recoltate la intervale de o oră, după injecția intravenoasă a 200 U parathormon. La subiectul normal se constată creșteri marcate ale fosfaturiei. La hipoparatiroidieni se constată creșteri importante ale fosfaturiei (reabsorbția redusă la zero), iar în pseudoparatiroidism nu se produc modificări ale fosfaturiei.

*Determinarea clearance-ului ureei.* Ureea filtrată la nivelul glomerulilor se reabsoarbe, așa după cum s-a arătat anterior, prin procese de difuziune pasivă în procent de 40 la nivelul tubilor. Comportarea rinichiului în procesul de eliminare a ureei poate fi apreciată prin determinarea:

1. *clearance-ului* ureei (coeficientul de depuratie ureică Van Slyke);
2. constantei Ambard și a raportului între concentrația ureei în urină și plasmă;
3. probelor de încărcare cu uree sau cu proteine.

Pentru ușurința tehnică cu care se determină, *clearance-ul* ureei reprezintă una din cele mai utilizate probe funcționale renale în clinică.

În stare normală, coeficientul de depurare ureică (*clearance-ul* ureei) variază între 70 și 100%. Se admit variații între 60—132%. Scăderea sub 50% indică prezența unor leziuni ale parenchimului renal, caracterizate printr-un deficit de resorbție, iar creșteri până la 200% denotă o hiperfuncție renală.

Constanta Ambard constituie o probă care are mai ales importanță istorică, având o valoare de 0,07.

Raportul între concentrația ureei în urină și sânge constituie un mijloc foarte simplu de apreciat capacitatea rinichiului de eliminare a ureei. Acest raport trebuie să fie egal sau mai mare de 20.

Valori sub 20, dar de regulă sub 10, se întâlnesc în insuficiența renală acută cu evoluție spre moarte sau cu revenire foarte lentă.

Valori peste 20 până la 110 se întâlnesc în hiperazotemiile trecătoare de origine funcțională.

*Proba de încărcare cu uree.* Această probă este utilă în special în cazurile în care *clearance-ul* ureei arată valori normale. Trebuie de subliniat faptul că această probă nu se poate efectua decât în cazul unor valori normale ale ureei serice. Se administrează dimineața pe nemâncate 20 g uree. În mod normal, vârful concentrației maxime a ureei se instalează după 2 ore de la administrarea substanței, iar revenirea la valorile inițiale se face la 4—5 ore. În cazuri patologice însoțite de insuficiență renală latentă, revenirea ureei la concentrațiile dinaintea administrării se face lent, cu atât mai lent, cu cât leziunile renale sunt mai severe.

*Explorarea funcției de secreție tubulară.* Substanțele secretate la nivelul tubilor renali prin mecanisme de transport activ sunt toate delimitate de  $T_m$ . Din cauza acestui mecanism secretor activ, unele din aceste substanțe sunt îndepărtate în totalitate din sânge într-o singură tură circulatorie în rinichi și, de aceea, așa cum s-a arătat, *clearance-ul* lor este utilizat pentru măsurarea fluxului plasmatic renal eficace. Această depurare totală nu este însă posibilă decât atunci când concentrația plasmatică a substanței respective este foarte mică. La concentrații ridicate, cantitatea prezentată tubilor spre secreție activă depășește capacitatea maximă de transport a tubilor ( $T_m$ ), iar peste acest nivel de concentrație creșterea eliminărilor urinare nu se mai face decât prin creșterea concentrației lor în filtratul glomerular.

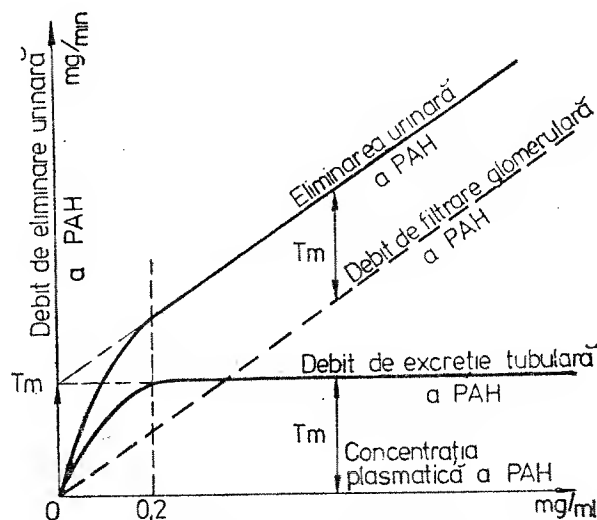


Fig. 386. Dinamica eliminării acidului paraaminohipuric (PAH) la nivelul rinichiului.

Valorile normale ale  $Tm_{PAH}$  sunt 72—77 mg/min și constituie cea mai bună măsură a masei de țesut tubular funcțional (fig. 386).

Procedee similare se folosesc și în cazul altor substanțe transportate activ, cum ar fi diodrastul ( $Tm=42-52$  mg/min), penicilina etc.

O bună apreciere a secreției active și, deci, a masei funcționale tubulare se poate face prin cercetarea eliminării unor substanțe colorate, care sunt secretate de tubi. S-au folosit în acest sens albastrul de metilen și indigo-carminul, rodanatul de sodiu, roșul de Congo etc. Astăzi se folosește aproape în exclusivitate proba cu fenolsulfonftaleină (PSP), sugerată de Rowntree.

Dependența eliminărilor de PSP prin diureză obligă la asigurarea acestora în timpul efectuării probelor de ingestie de apă. Se injectează PSP 6 mg în soluție 1% i.v., apoi se dă subiectului să ingere un pahar cu apă și se recoltează urina la 15 și 60 de minute. În primele 15 minute trebuie să se elimine cel puțin 30% din PSP injectat și 50—70% după 60 de minute. Când eliminarea PSP este sub 50% suntem în prezența unei tulburări a funcției de excreție renală. În insuficiența renală, eliminarea PSP scade între 50—25%, iar în uremie chiar sub 25%.

**Explorarea mecanismelor de concentrare și diluție.** Explorarea mecanismelor de economisire a apei sau electroliților în ansamblul lor constă în măsurarea variațiilor osmolarității urinei în condiții de încărcare sau de restricție apoasă.

Probleme care explorează capacitatea de diluție și concentrare a rinichiului sunt foarte numeroase astăzi.

Proba de diluție și concentrare imaginată de Volhard este dintre cele mai folosite. Ea constă în urmărirea din jumătate în jumătate de oră a volumului și densităților urinare după ingestia a 1500 ml apă (proba diluției) și apoi a acelorași constante în cursul următoarelor 18 ore de completă restricție lichidiană (proba concentrării).

În stare normală, în timp de 4 ore se elimină cel puțin 1500 ml de urină sau, de cele mai dese ori, peste 1500 ml, prin antrenarea apei din depozitele organismului. În primele 2 ore se elimină mai mult de jumătate din cantitatea administrată.

Densitatea celor opt probe scade treptat de la 1020—1022, cât este în mod normal, la 1001—1003, în cel puțin una din probe. În condiții patologice, proba diluției poate arăta că rinichiul bolnav nu elimină mai mult de jumătate din lichidul ingerat în primele 4 ore (opsiurie), iar densitatea urinei nu scade sub 1010 (izostenurie).

În partea a doua, după ce subiectul primește un regim uscat și hiperproteic (proba de concentrare), subiectul elimină în mod normal doar 300—700 ml de urină, în timp ce densitatea depășește în cel puțin una din probe valoarea de 1028. Proba de concentrare poate arăta că un rinichi cu disfuncție elimină în cursul acesteia o cantitate de urină de două ori mai mare decât lichidul ingerat, iar densitatea urinei nu depășește 1020.

**Alte probe de explorare renală.** Examenul radiologic al rinichiului și aparatului urinar constituie unul din mijloacele importante de diagnostic în bolile de rinichi. Metodele de explorare radiologică se adresează rinichiului și căilor urinare prin radiografia renală simplă și urografia descendentă, în care se utilizează o substanță de contrast injectată intravenos.

De asemenea, se pot obține date asupra vaselor renale prin intermediul: aortografiei, arteriografiei renale selective și flebografiei.

Puncția-biopsie renală prelevează un fragment de rinichi care poate fi ulterior studiat la microscop.

**Explorarea funcțională a rinichiului cu ajutorul radioizotopilor:** nefrograma izotopică, scintigrafia renală și testul fixării renale a mercurului radioactiv.

Nefrograma radioizotopică constă în înregistrarea continuă timp de 15—20 de minute a radioactivității regiunilor lombare după administrarea rapidă intravenoasă a unei cantități de 10—30  $\mu$ Ci hipuram  $^{131}$ I diluat în 0,5—1 cm<sup>3</sup> de ser fiziologic.

## 11.9. FIZIOLOGIA CĂILOR URINARE

După ce a parcurs tubii și canalele colectoare, urina trece prin vârful piramidei Malpighi în calicele bazinetului. De aici, prin bazinet și uretere se scurge în vezică. Vezica urinară este un rezervor extensibil care permite să se acumuleze cantități relativ importante de urină. Periodic, acest rezervor vezical se golește. Deși se formează în mod continuu la

nivelul rinichilor, urina este eliminată la exterior, din vezică prin uretră, în mod discontinuu, prin actul micțiunii.

Formate din unirea calicelor, fiecare din cele două bazine reprezentă o dilatație în formă de pălnie a părții superioare a ureterelor.

Bazinul și ureterele au o structură identică careia i se disting trei tunici, din care cea mai importantă este stratul mijlociu, constituit din două pături de musculatură netedă: longitudinală internă și circulară externă.

Ureterele se prezintă ca niște tuburi musculoase, cu posibilități de a se contracta și relaxa. Această motricitate este autonomă datorită existenței plexurilor intramurale care se află sub influența inervației simpatice și parasimpatice. Simpaticele are, în general, o acțiune relaxantă asupra musculaturii netede ureterale, pe când parasimpaticele este stimulator al mișcărilor ureterului.

Factorul principal de stimulare a mișcărilor este reprezentat de distensia moderată a peretelui. Aceasta apare ca urmare a creșterii presiunii intraureterale. Mișcările ureterelor au toate caracteristicile undelor peristaltice. Ele încep la nivelul bazinului și se propagă de-a lungul ureterelor, pentru a se termina la abuzarea lor în vezică. Spațiate în general la intervale de 1—8 minute, aceste unde peristaltice pot fi mai frecvente, ajungând până la 5—6 pe minut, când fluxul urinar este crescut. Acest peristaltism are rol propulsor pentru urină. La om, datorită ortostatismului, gravitația apare ca un alt factor care ajută progresarea urinei spre vezică.

Frecvența undelor peristaltice se poate observa prin intermediul cistoscopiei, și anume prin apariția picăturilor de urină la cele două orificii ureterale sau prin intermediul examenului radiologic: radioscopie, radiografie seriata, radiocinematografie după administrarea de substanțe opace la raze X.

### 11.10. FIZIOLOGIA VEZICII URINARE. MICȚIUNEA

Vezica urinară este un rezervor sferoid, musculo-cavitar cu suprafața interioară acoperită de o mucoasă constituită dintr-un epiteliu pluristratificat. Pătura mijlocie este formată din fibre musculare netede repartizate în trei pături, mai mult sau mai puțin evidente.

Ansamblul mușchiului vezical formează detrusorul. În apropierea uretrei el formează colul vezical, care, din punct de vedere fiziologic, reprezintă cea mai importantă zonă, datorită faptului că la acest nivel se află aparatul sfinterian al cărui joc permite replierea rezervorului vezical și vidarea sa în timpul micțiunii.

Mușchiul neted al colului constituie sfincterul intern, cu rol funcțional deosebit, datorită faptului că fibrele sale se pot contracta independent de cele ale detrusorului. Această formațiune de musculatură netedă este dublată de sfincterul extern sau striat (mușchiul compresor al uretrei), care, făcând parte din mușchii vieții de relație, se contractă voluntar.

Vezica urinară nu este însă un simplu rezervor elastic a cărui umplere determină o presiune cu atât mai mare cu cât distensia este mai pronunțată. În mod obișnuit, pe măsura acumulării de urină, vezica are posibilitatea de a-și adapta pereții la conținut. Este vorba de o adaptare a tonusului fibrelor musculaturii netede, adaptare careia rezervorul vezicii îi dărește plasticitatea sa. Vezica urinară se poate destinde de aproximativ 5—6 ori fără să se producă modificări ale presiunii intracavitare.

Deci, între gradul de umplere și presiunea intracavitara a vezicii nu există o relație de directă proporționalitate. Între 5—250 ml conținut intravezical, presiunea rămâne constantă în jurul a 10 cm<sup>3</sup> apă. Când cantitatea de urină din vezică depășește 250 ml, se produce o distensie din ce în ce mai mare, determinând creșterea presiunii intravezicale. Această creștere presională se produce treptat, așa încât, în momentul în care ajunge la nivelul critic de 15—17 cm<sup>3</sup> apă, se determină declanșarea actului micțiunii. Cu cât distensia este mai mare, cu atât impulsurile sosite de la vezică sunt mai intense și devin durerose.

La valorile presionale intravezicale de 15—17 cm<sup>3</sup> apă se declanșează actul neuro-reflex al micțiunii, vezica se contractă și sfincterul intern se relaxează — este cazul micțiunii la copil. Pe măsură ce se dezvoltă căile spinale și centrale (encefalice) ale sistemului nervos, aferențele de la vezică urcă spre centrii coordonatori ai vieții voluntare, sesizând scoarței stadiul de plenitudine a vezicii. De la nivelul cortexului pornesc influxuri eferente de comandă a golirii vezicale sau de reținere a urinei în vezică. Cu alte cuvinte, apare cea de a doua componentă a mecanismului micțiunii, și anume componenta voluntară, transformând micțiunea într-un act mixt neuro-reflex și voluntar.

În cazul când se comandă eliminarea, impulsurile eferente vor activa musculatura pereților abdominali, pentru contractarea acestora, și, concomitent, vor acționa și la nivelul sfincterului extern, pentru relaxarea lui. Dacă ambianța nu permite, influxurile centrale vor realiza pe aceleași căi contractia sfincterului extern și reținerea urinei. Retenția voluntară de urină este posibilă până la presiuni de 70—80 cm<sup>3</sup> apă. Peste aceste valori se produce eliminarea urinei din vezică prin prea plin, retenția voluntară fiind imposibilă.

#### 11.10.1. MECANISMUL NEURO-REFLEX AL MICȚIUNII

S-a prezentat mai înainte că micțiunea se produce printr-un mecanism neuro-reflex. Impulsurile inițiate în însuși peretele vezical, datorită distensiei sale, sunt conduse prin fibrele senzitive (parasimpatice) la nivelul centrilor nervoși lombo-sacrați, de unde, pe căile eferente, este transmisă comanda la formațiunea efectoare, detrusorul vezical și aparatul sfinterian. Calea eferentă este reprezentată de fibre simpatice-parasimpatice.

Fibrele simpatice își au originea în corpii neuronilor situați în coar-nele laterale ale măduvei lombare. De la acest nivel emană fibrele preganglionare, care ajung la nivelul ganglionilor simpatici paravertebrali L<sub>1</sub>—L<sub>4</sub>. De aici pleacă fibrele postganglionare, realizând nervul presacrat,

de unde vor lua naștere nervii hipogastrici, care se distribuie atât corpului vezical, cât și sfîncterului intern determinând relaxarea peretelui vezical. Fibrele parasimpatice își au originea în măduva sacrată  $S_1-S_3$ , coboară pe calea nervilor pelvici spre vezică. Sistemul nervos parasimpatetic determină contracția vezicii urinare și relaxarea sfîncterului intern.

Putem considera, deci, inervația simpatică ca un sistem al reținerii urinei și umplerii vezicale, în timp ce inervația parasimpatetică este responsabilă de evacuarea rezervorului vezical în timpul micțiunii.

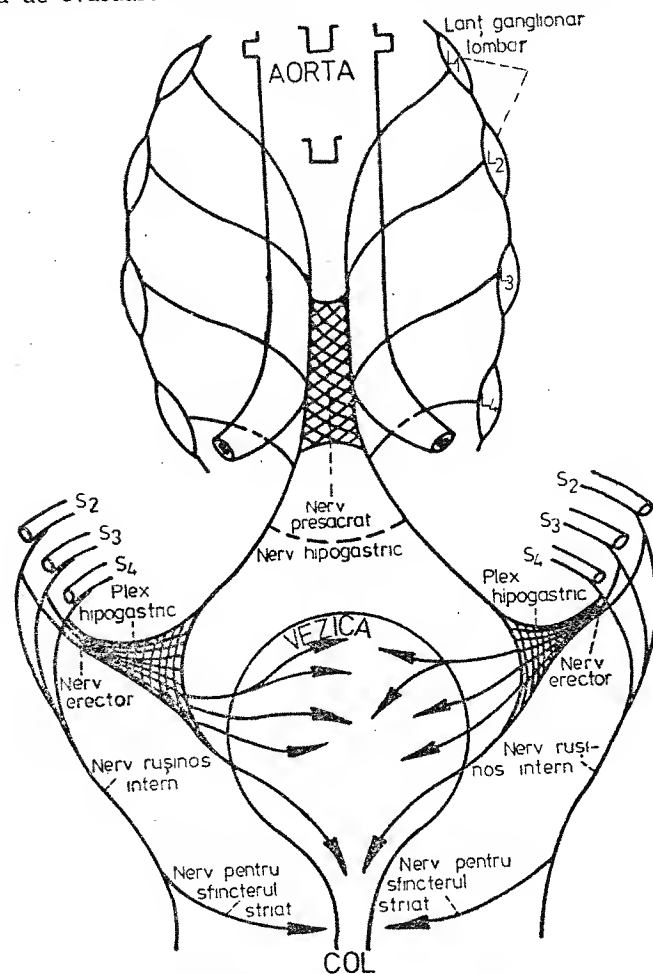
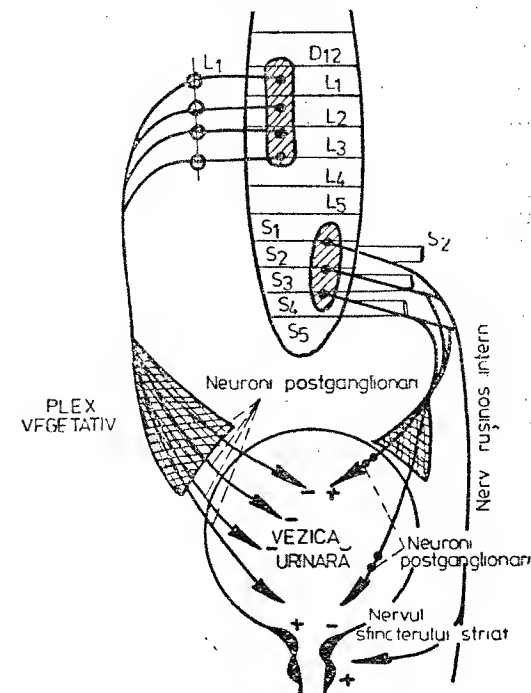


Fig. 387. Schema inervației vezicii urinare.

Fig. 388. Diferitele formațiuni nervoase implicate în actul micțiunii.



Dar, în afara acestei inervații, căile urinare prezintă și o inervație somatică, mai ales pentru uretra posterioară. Sfîncterul extern este inervat de fibrele nervului rușinos intern, care are rolul de a crește tonusul acestuia, așa încât face posibilă rezistența la presiunea intravezicală de până la 70 cm<sup>3</sup> apă (fig. 387).

Deci, aparatul musculos vezico-sfîncterian, controlat de inervația vegetativă, face din actul micțiunii un act reflex. Componenta neuro-reflexă predomină la copil, care, până la vârsta de un an și jumătate, nu-și poate controla micțiunea. După această perioadă se adaugă și componenta voluntară, care face din actul micțiunii un proces conștient.

S-a observat că secțiunile de măduvă, apărute în mod accidental după traumatisme, nu compromit actul micțiunii dacă sunt localizate deasupra măduvei lombo-sacrate. Aceasta demonstrează că sediul comenzilor nervoase ale acestui aparat vezico-sfîncterian este asigurat prin centri nervoși în măduva lombo-sacrată. Ansamblul acestor centri alcătuiește centrul vezico-spinal Budge (fig. 388).

Leziuni medulare joase, care distrug acest centru reflex, sunt urmate de tulburări grave ale micțiunii, eliminarea de urină producându-se prin prea plin, picătură cu picătură.



La om, după simpatectomie lombară, s-au observat micțiuni frecvente și în cantitate mică. Pe parcurs, aceste tulburări se compensează, așa încât în lunile următoare se ajunge la o golire vezicală la intervale de timp mai mari. În mod normal, numărul micțiunilor este de 3—4 în timpul zilei și 1—2 în timpul nopții.

În anumite circumstanțe pot să apară diferite tulburări în funcția de eliminare a urinei. Astfel, oliguria reprezintă scăderea cantității de urină eliminată în 24 de ore, în timp ce poliuria traduce creșterea cantității de urină eliminată în 24 de ore. Polakiuria reprezintă creșterea frecvenței micțiunilor în 24 de ore. Prin disurie înțelegem apariția unor micțiuni frecvente și dureroase.

Retenția de urină reprezintă imposibilitatea eliminării de urină din vezică. Cele mai frecvente cauze sunt: prostatitele cronice hipertrofiate, cancerul de prostată. Anuria este rezultatul lipsei de formare a urinei. La copil pot apărea anumite tulburări în procesul de eliminare a urinei, cunoscute sub numele de enurezis, și se datoresc tulburării actului neuro-reflex sau de coordonare centrală a actului de micțiune, manifestat prin micțiuni nocturne involuntare.

## 12. FIZIOLOGIA PIELII

**Particularități morfo-funcționale.** Pielea este cel mai mare organ al corpului uman, cu o greutate de 4—6 kg și o suprafață de 1,70—1,75 m<sup>2</sup>, fiind compusă din trei straturi reprezentate de epiteliu (epidermul), matrice conjunctivă (dermul) și țesut grăsos (hipodermul). Ea include și alte țesuturi, exceptând osul și cartilajul (fig. 389).

Epidermul este un epiteliu stratificat și cornificat, care are ca element structural keratinocitul, dar conține și celule dendritice (cu prelungiri), ca melanocitul, celula Langerhans, celula Merkel ș.a. Din profunzime spre suprafață, epidermul este format din următoarele straturi: ba-

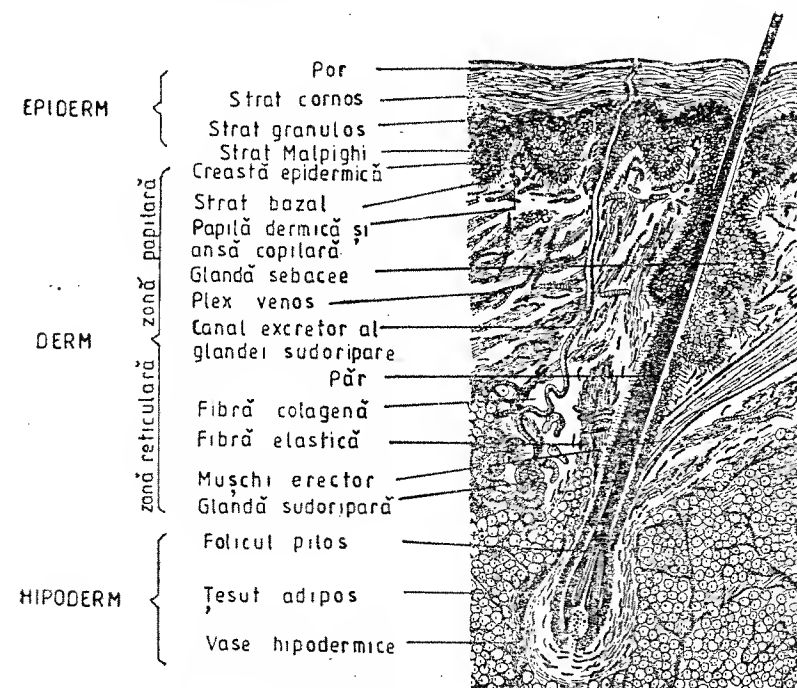


Fig. 389. Reprezentare schematică a structurii histologice a pielii (după Martinaud și Seroussi, 1977).

zal, malpighian (spinos), granulos, lucios și cornos. El este separat de derm prin membrana bazală dermo-epidermică.

La rândul său, dermul este un țesut conjunctiv, fiind format din celule, fibre și substanță fundamentală, incluzând, de asemenea, vase, nervi, unități pilo-sebacee apocrine, glande ecrine, mușchi.

Hipodermul este format din lobuli grăsoși, separați prin travee de țesut conjunctiv, care conțin vase și nervi.

Ca organ complex, pielea prezintă funcții multiple, mai mult sau mai puțin specifice, începând cu funcțiile de protecție și depuratoare și sfârșind cu funcțiile: metabolică, secretoare, receptoare și termoreglatoare. În cele ce urmează vor fi trecute în revistă principalele funcții ale pielii, insistându-se asupra rolurilor sale fiziologice de barieră protectoare și de organ secretor și excretor.

## 12.1. FUNCȚIA DE PROTECȚIE

Protecția mecanică, chimică, termică, fizică, antimicrobiană etc. și impermeabilitatea pielii la apă se datoresc în primul rând epitelului cornos al epidermului bogat în keratină.

### 12.1.1. PROCESUL DE KERATINIZARE

Keratinizarea epidermului este o formă de diferențiere a keratinocitelor epidermice și anexiale. Acest proces cuprinde fenomene degenerative și de sinteză.

Fenomenele degenerative sunt reprezentate de alterări structurale ale nucleilor, organitelor celulare, membranelor plasmactice și desmozomilor, evidențiate prin microscopie electronică.

Citoplasma keratinocitelor bazale și din porțiunea joasă a stratului spinos conține numeroase organite celulare. Pe măsură ce celulele evoluează din profunzime spre suprafață, nucleii și organitele celulare dispar gradual, datorită intervenției unor enzime lizozomale. ADN nuclear este înlocuit de histone și alte proteine sintetizate de către celule în stratul granulos, iar membranele plasmactice sunt îngroșate de un depozit material dens, depus pe lamina internă, formându-se o „bandă marginală” paralelă cu suprafața cutanată. Insolubilitatea și stabilitatea membranelor celulare sunt datorate prezenței punților disulfidice și altor legături rezistente.

Keratinocitele sunt atașate între ele prin plăcuțe de legătură, numite desmozomi, care se rup și se reformează continuu, pe măsură ce celulele evoluează spre suprafață. În partea superioară a stratului granulos și în stratul cornos, desmozomii și „banda marginală” formează un strat continuu. În stratul cornos se produce clivajul desmozomilor, ceea ce duce la separarea celulelor cornease.

Procesele sintetice se asociază celor degenerative în cursul keratinizării, determinând sinteza tonofilamentelor, a keratinozomilor, a unor proteine distincte (keratohialina, filaggrina, keratina).

În celulele bazale sunt sintetizate activ tonofilamente care, pe măsura diferențierii keratinocitelor, se grupează în benzi. În stratul cornos, agregatele de tonofilamente bogate în grupări sulfhidril libere formează proteina fibroasă numită alfa-keratină, care este înglobată într-o matrice amorfă, bogată în sulf. Proteina matricei derivă din granulele de keratohialină, formate inițial în stratul spinos superior și devenind mai evidente în stratul granulos. Prezența legăturilor disulfidice în proteina amorfă a matricei determină inerția chimică și rezistența stratului cornos.

Filaggrina, sintetizată sub forma unui precursor (profilaggrina), se asociază keratinei (două molecule de filaggrină la trei molecule de keratină), pentru a forma macrofibrile din familia filamentelor intermediare.

Keratinozomii (granule lamelare, cementozomi, corpi Odland) apar în celule în partea superioară a stratului spinos, în apropierea aparatului Golgi, și migrează în citoplasmă, fuzionând cu membrana plasmatică și descărcând componenții lor în spațiul intercelular. Ei au 300 nm diametru, o structură lamelară ordonată și un conținut în fosfolipide, glicoproteine, fosfataze acide. Fosfolipidele contribuie la realizarea funcției de barieră a stratului cornos, iar fosfatazele acide favorizează descuamarea prin dizolvarea structurilor intercelulare adezive. Astfel, keratinocitele pierd nucleii și organitele citoplasmactice și devin pline cu filamente bogate în grupări sulfhidril, care sunt înglobate într-o matrice amorfă, bogată în legături disulfid, derivată din granulele de keratohialină. Complexul este înconjurat de o membrană îngroșată, insolubilă, datorită legăturilor disulfidice și altor punți chimice rezistente. Lipidele bipolare, descărcate în spațiul intercelular de către keratinozomi, contribuie la impermeabilizarea stratului cornos. Keratina rezultată aparține familiei de keratine cu structură polipeptidică și greutate moleculară variabilă între 40—68 000 daltoni.

Ele sunt insolubile în soluții apoase acide, alcali și solvenți organici, dar pot fi solubilizate în prezența unor substanțe denaturante concentrate.

Structura keratinelor este spiralată (helicoidală), centrul moleculei fiind alfa-helicoidal, iar periferia formată din fragmente variabile, nespiralate.

Sinteza keratinei este controlată genetic, existând câte 4—10 gene implicate în sinteza fiecărei subfamilii de keratine.

Fiecare din polipeptidele keratinei este codificată separat în genom și fiecare are un ARN mesager propriu. Polipeptidele mari, cu greutatea moleculară de 65—68 000 daltoni, sunt produse în straturile superioare ale epidermului, ca precursori direcți ai keratinei. Keratogeneza este accentuată de către estrogeni, corticosteroizi, extracte timice, presiune mecanică, radiații solare și inhibată de către hormonii tiroidieni și vitamina A.

## 12.1.2. MELANOGENEZA

Este un proces fiziologic la nivelul pielii de producere a pigmentului melanic (melanină).

Celulele implicate în această sinteză sunt *melanocitele*, celule dendritice situate între keratinocitele bazale, în matricea foliculului pilos din derm. Fiecare melanocit cedează pigmentul melanic la 36 de keratinocite din jur, constituind unitatea epidermică de melanină. Transferul pigmentului are loc prin fagocitarea capătului prelungirilor dendritice de către keratinocite (fig. 390).

Melanocitele conțin organele specializate în sinteza melaninei, *melanozomii*, care progresează din zona perinucleară spre dendrite, trecând prin patru stadii succesive. În stadiul I, melanozomii sunt sferici și conțin lamele concentrice orientate longitudinal, cu o periodicitate distinctă. În stadiul II sunt ovali, cu numeroase filamente longitudinale paralele, fără depunere de melanină. În stadiul III, structura lamelară este parțial mascată de depunerea de melanină, iar în stadiul IV, melanozomii sunt electronoapaci, melanina fiind depusă pe întreaga structură.

Melanozomii conțin proteine ale matricei structurale, tirozinază, o enzimă care catalizează biosinteza melaninei, și alte proteine de structură și funcție nedeterminate.

Diferențele de culoare între pielea albă și cea neagră se datoresc melanocitelor și melanozomilor. Deși nu există diferențe de densitate a melanocitelor între cele două tipuri de piele, pe o anumită zonă topografică melanocitele din pielea neagră sunt mai mari, mai dendritice, o porție mai mare din ele conținând melanină. Melanozomii din pielea neagră sunt mai numeroși, mai mari, dispersați, cu un conținut mai bogat în melanină; ei sunt degradați mai lent prin enzimele lizozomale, odată transferați keratinocitelor. Melanozomii din pielea albă sunt mai mici și agregați în grupuri de 2—3; aceste agregate, fiind legate de membrana unui fagolizozom, realizează degradarea mai rapidă.

*Sinteza melaninei* (calea clasică Mason-Raper) include următoarele etape: tirozinaza convertește tirozina la 3,4-dihidroxifenilalanină (DOPA)

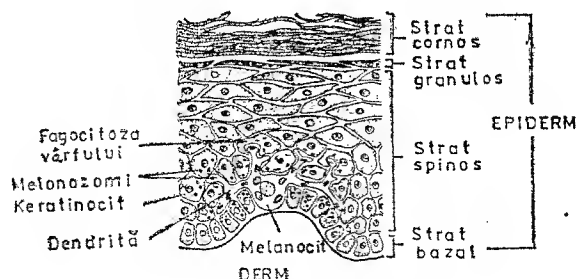


Fig. 390. Unitatea epidermică de melanină (după Bolognia și Pawelek, 1988).

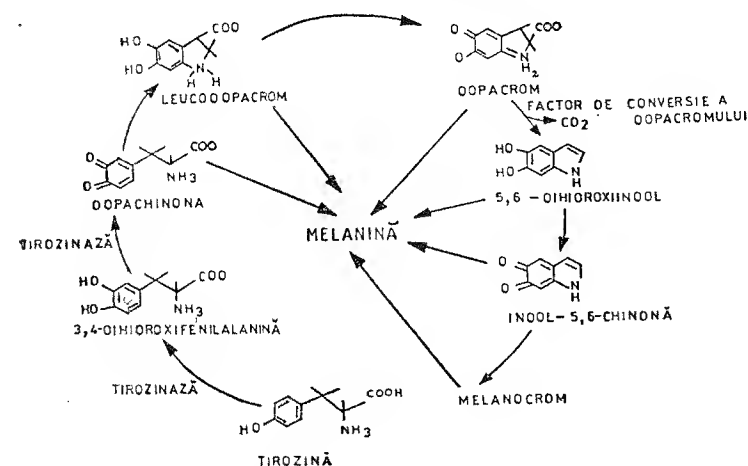


Fig. 391. Sinteza melaninei (după Bolognia și Pawelek, 1988).

și oxidează DOPA la dopachinonă. Reacțiile ulterioare sunt menționate în figura 391.

Tirozinaza are un rol important în sinteza melaninei, nivelul ei de activitate corelându-se cu gradul de producere a pigmentului. S-au descris mai multe tipuri de tirozinază, care diferă prin localizarea celulară și tipurile de glicozilare. Aceste ultime modificări translationale se produc în cisternele aparatului Golgi, înainte de incorporarea enzimei de către melanozomi.

La om există două tipuri majore de melanină: *eumelanina* și *phaeomelanina*. Eumelanina este un heteropolimer brun-negru, conținut de către melanozomii ovali, care se formează pe calea menționată mai sus. Phaeomelanina este un compus galben-roșu, conținut de către melanozomii sferici, având o cale de sinteză diferită: dopachinona reacționează cu grupul tiol al cisteinei, formându-se 5-S-cisteinil-dopa, care se oxidează, dând *phaeomelanina*.

Printre factorii care influențează melanoogeneza figurează hormonii stimulanți ai melanocitelor (melanotropine, alfa-MSH, gamma-MSH), care sunt peptide mici, cu 13—18 aminoacizi, produse la vertebrate de lobul intermediar al hipofizei, iar la om de către adenohipofiză. Ele sunt produse de clivaj ale unui peptid precursor comun: proopiomelanocortin, din care derivă pe lângă melanotropine și corticotropina, beta-lipotropina și beta-endorfina.

Acțiunea MSH de producere a creșterii pigmentației pielii a fost demonstrată pe modele animale și umane. MSH se leagă de receptori specifici de pe suprafața melanocitelor, acționând predominant în faza G<sub>2</sub> a ciclului celular. Formarea complexului hormon-receptor este urmată

de stimulare a adenilat ciclazei și de creșterea nivelului intracelular a adenozin monofosfatului ciclic (cAMP), care duce la o activitate crescută a tirozinazei și depunerea de melanină.

Radiațiile ultraviolete sunt un alt factor de stimulare a melanogenezei. Răspunsul sistemului pigmentar al pielii la acțiunea acestora este de două tipuri:

— pigmentarea imediată, care se produce în minute de la expunerea la soare și se șterge după 6—8 ore, fiind produsă de ultravioletele cu lungime mare de undă (UVA) și de lumina vizibilă. Aceasta este rezultatul unei oxidări a melaninei preexistente sau a precursorilor ei, mai mult decât al sintezei de pigment nou. După unele date, s-ar produce și o migrare periferică a melanozomilor în melanocite;

— pigmentarea întârziată, datorită atât UVA, cât și UVB (cu lungimea medie de undă), aparentă la 48—72 de ore și persistentă, este rezultatul unei noi producții de melanină.

După expunerea la ultraviolete, mărimea melanocitelor și nivelul activității tirozinazei cresc. După expuneri repetate cresc numărul melanocitelor care sintetizează activ melanina și numărul de melanozomi în stadiul IV, transferați keratinocitelor. Efectele ultravioletoare asupra producerii de melanină sunt legate de proprietățile fotoprotectoare ale melaninei. Pigmentul melanic protejează tegumentele contra radiațiilor ultraviolete.

Alți factori care stimulează melanogeneza sunt: estrogenii și progesteronul, ACTH, prostaglandinele  $E_2$  și  $D_2$ , Cu, As ș.a.

Factorii care inhibă melanogeneza sunt: tiamina, acidul ascorbic, hidrochinona, Hg, Ag ș.a.

### 12.1.3. PRODUCEREA FANERELOR (PĂRUL ȘI UNGHIILE)

#### 12.1.3.1. Părul

Părul nu are funcție de protecție la om, fiind doar ornament al corpului, cu rol psihologic important.

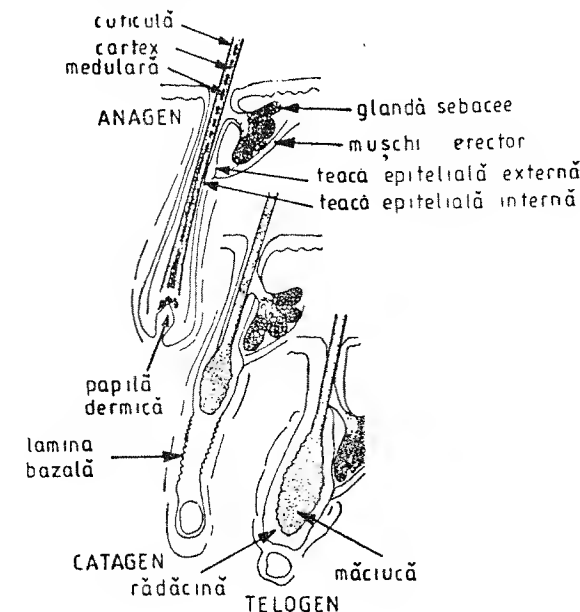
Ritmul de creștere a părului variază cu specia și cu regiunea corpului. Măsurătorile cele mai sigure, prin marcarea cisteinei și autoradiografie, au evidențiat o rată zilnică medie de creștere de 0,37 mm pentru părul scalpului uman. Raderea la intervale regulate selecționate sau fixarea de tuburi capilare gradate în jurul unor peri în creștere au dus la estimări asemănătoare.

La femeie, părul scalpului crește mai repede și părul de pe corp mai încet decât la bărbat. Rata de creștere a părului de pe corp la om este mărită de hormonii androgeni și, probabil, este diminuată de hormonii estrogeni. Diferiți alți factori endocriini influențează rata creșterii părului la animale și om.

Ciclu evolutiv al părului cuprinde trei faze: de creștere (anagen), de involuție (catagen) și de moarte (telogen).

Stadiul anagen se caracterizează prin formarea unei noi matrice regenerative a părului, a unui nou bulb și, apoi, a unei noi tije care

Fig. 392. Ciclu evolutiv al foliculului pilos uman (după Fitzpatrick și colab., 1987).



avansează în sus până la suprafața pielii, dislocând vechiul fir de păr mort. În catagen, celulele matricei încetează proliferarea, producându-se involuția până la dispariția acesteia. În telogen, părul mort „în măciucă” ascensionează până la nivelul zonei de inserție a mușchiului erector și apoi se elimină (fig. 392).

Steroizii androgeni, enzimele care îi convertesc și proteinele care îi leagă au rol în creșterea părului sexual și în producerea calvitiei (alopecia de tip masculin). Corticosteroidii, ACTH, hormonul somatotrop produc creșterea pilozității. Estrogenii stimulează indirect pilogeneza axilară și pubiană. Hormonii tiroidieni sunt indispensabili pentru creșterea normală a părului.

Razele ultraviolete și infraroșii fac parte și ele dintre factorii care stimulează pilogeneza.

#### 12.1.3.2. Unghiile

Unghiile îndeplinesc următoarele funcții:

- datorită durității și flexibilității lor, au rol de protecție a extremității degetelor de la mâini și de la picioare;
- reprezintă un element anatomic indispensabil pentru finețea sensibilității tactile pulpare, din cauza planului fix de contrapresiune pe care îl realizează;

- rol de prehensie prin marginea liberă;
- rol de unealtă personală, folosită pentru a scărpina, a curăța o suprafață, a cânta la un instrument și, într-o oarecare măsură, de armă de apărare sau atac, când servește la zgâriat, la strangulare etc.;
- rol estetic, important în special pentru persoanele de sex feminin.

Rata de creștere a unghiei este în medie de 0,5—1,2 mm/săptămână pentru unghiile de la mâini. Unghiile de la picioare cresc de două ori mai încet.

Rata de creștere este mai mare vara, în climat cald, în a doua decadă a vieții, în timpul sarcinii, după traumatisme, după avulsie. Infometarea, unele boli infecțioase virale duc la reducerea creșterii unghiei sau la subțierea și canelarea lamei.

## 12.2. FUNCȚIILE DE SECREȚIE ȘI EXCREȚIE ALE PIELII

Funcția de secreție este asigurată de glandele sebacee și sudoripare.

### 12.2.1. SECREȚIA SEBACEE

Sebumul este produsul de secreție a acestor glande acinoase, atașate foliculului pilos și dispuse de predilecție pe anumite zone cutanate (frontal, la marginea zonei piloase a scalpului, sprâncenar și intersprâncenar, nazo-genian, mentonier, presternal, interscapular). Mecanismul de secreție este de tip holocrin, întreaga celulă sebacee și conținutul ei fiind eliminate în ductul secretor. Sebumul reprezintă produsul final al diferențierii terminale a unei populații de celule germinative. Sebogeneza este un proces continuu, analog cornificării epidermului.

Sebumul conține un amestec de lipide, componentele majore fiind reprezentate de trigliceride, esterii ai ceridelor, squalen, esterii de colesterol, colesterol. Prin scindarea trigliceridelor, de către lipazele secretate de flora bacteriană a infundibulului folicular, rezultă acizi grași liberi.

**Funcțiile sebumului.** La animal, sebumul protejează părul de umiditate și îl izolează de căldură. De asemenea, secreția sebacee poate fi odoriferă, servind ca factor de atracție sexuală.

La om, funcțiile îndeplinite la animal fiind nerelevante, sebumul îndeplinește alte roluri: de barieră de protecție, în absorbția percutanată, activitate antifungică, precursor al vitaminei D ș.a.

**Controlul secreției glandelor sebacee.** Glandele sebacee, dezvoltate din luna a 4-a a vieții intrauterine, involuează după naștere, rămânând mici și inactice în decursul copilăriei. Maturarea sebacee începe la 7—8 ani și continuă în adolescență, secreția de sebum fiind maximă în anii târzii ai adolescenței. Ulterior, nivelul secreției sebacee scade, rămânând relativ constant până la vârste înaintate. O descreștere marcată este remarcată după 50 de ani la femeie și nu înainte de 70 de ani la bărbat.

Reglarea secreției de sebum este sub control predominant hormonal. Androgenii sunt principalii hormoni cu efect stimulant la pubertate. Administrarea acestor compuși la persoanele cu glande sebacee inadecvat stimulate duce la creșterea producției de sebum.

Alături de androgenii gonadali, cei adrenali stimulează glanda sebacee la femeie. Supresia adrenocorticală cu un glucocorticoid exogen poate descrește producția de sebum la femeie, ca și la bărbat.

Acțiunea hipofizei asupra secreției de sebum este indirectă, datorită eliberării continue de hormoni tropi hipofizari. Nu există un hormon sebotropic specific, dar gonadotropinele, prin stimularea gonadelor, acționează în acest sens. În plus, este posibil ca TSH și ACTH să aibă efecte similare. Studiile pe animale au dovedit că MSH, hormonul de creștere și prolactina stimulează dezvoltarea glandelor sebacee. Estrogenii se opun efectului stimulant al androgenilor la doze mari, gonadotropin-inhibitoare. Progesteronul, în doze fiziologice, nu are acțiune asupra secreției de sebum la bărbat și nu se remarcă o variație semnificativă a nivelului acesteia la femeie în timpul ciclului menstrual.

Hormonii tiroidieni pot să influențeze secreția de sebum, în hipotiroidism nivelul acesteia fiind scăzut.

Factorii nervoși care influențază secreția glandelor sebacee sunt puțin cunoscuți. Se remarcă lipsa de răspuns atât la denervare, cât și la excitarea neuronală sau administrarea de mediatorii ai neurotransmiterilor, ca acetilcolina și norepinefrina.

Secreția de sebum este însă influențată de lipoliza microbiană și tensiunea intrafoliculară.

În ceea ce privește lipoliza microbiană, secreția sebacee bogată în acizi grași saturați și trigliceride determină dezvoltarea florei microbiene saprofite, care produce, prin scindarea lipidelor, acizi grași nesaturați, cu acțiune antimicrobiană.

Tensiunea intrafoliculară, determinată de cantitatea și calitatea secreției sebacee, este un alt factor de control al acesteia. Când stratul de sebum de la suprafața pielii depășește grosimea necesară, se produce o îngreunare a eliminării secreției, presiunea intrafoliculară crește și secreția scade. Când stratul de sebum de la suprafață s-a subțiat, presiunea intrafoliculară scade și secreția crește.

### 12.2.2. SECREȚIA SUDORALĂ

Secreția sudorală este produsul glandelor sudoripare, care sunt de două tipuri: ecrine și apocrine.

Glandele sudoripare ecrine sunt formate dintr-un glomerul secretor, situat profund dermo-hipodermic, un conduct sudorifer dermic și un conduct sudorifer epidermic, deschizându-se la suprafața pielii printr-un orificiu numit por. În condiții de repaus secretor, porul sudoripar este acoperit de un opercul de keratină. Glandele sudoripare ecrine sunt răspândite neuniform pe întreaga suprafață a tegumentelor, în număr total

de 2—5 milioane. Au densitatea cea mai mare pe palme și tălpi, fiind mai numeroase la bărbat.

Glandele sudoripare apocrine au o morfologie asemănătoare celor ecrine, glomerulul fiind însă mai voluminos. Ele se deschid fie la nivelul foliculului pilo-sebaceu, fie direct la suprafața pielii. Numărul lor este mult mai redus și sunt dispuse în regiunile axilare, perineo-genitale și la nivelul areolei mamare.

Din punct de vedere funcțional, glandele sudoripare ecrine sunt merocrine, celula secretoare rămânând intactă. Glandele sudoripare apocrine au o secreție holomerocrină, o parte din citoplasma celulelor fiind eliminată odată cu produsul de secreție.

De menționat că nu toate glandele sudoripare ecrine funcționează în același timp, existând un raport de 16/14 între cele în fază secretoare și cele în fază de repaus. Perioada de activitate este întreruptă de câteva minute de repaus. Creșterea temperaturii ambiante și efortul fizic alungesc perioada de activitate a glandelor. În aceste condiții, crește cantitatea de sudoare eliminată, în timp ce concentrația acesteia scade.

a) **Producerea secreției sudorale ecrine.** Procesul secretor începe în celulele palide ale glomerulului sudoripar ecrin, înervate predominant de fibre nervoase simpatice colinergice, nemielinizate. Rare terminații nervoase adrenergice sunt remarcate în vecinătatea glandelor sudoripare ecrine. Sub acțiunea unor mediatori chimici variați, ca acetilcolina, calciul, prostaglandina  $E_1$ , epinefrina, are loc o creștere a transportului membranal de Na, Cl, K și alți electroliți, care difuzează în citoplasma celulei palide. O pompă de sodiu localizată pe membrana plasmatică, canaliculă, a aceleiași celule intervine apoi în transportul activ al Na în canaliculi, urmând transportul Cl și al apei. Rezultă astfel sudoarea „precursoră”, izotonică cu plasma. Sub acțiunea aldosteronului, la nivelul epiteliului conductului sudoripar se produce reabsorbția Na, în schimb parțial cu K. Datorită relativei impermeabilități pentru apă, ce este astfel mai puțin reabsorbită, se formează o soluție hipotonă, care este sudoarea finală. Spre deosebire de celulele palide, celulele întunecate ale glomerulului secretor ecrin secretă mucus. Contractia glomerulului prin celulele mio-epiteliale joacă un rol redus în eliminarea secreției sudorale la suprafața pielii. Creșterea sudorației este datorită în special măririi ratei și nivelului sudorii secretate de către celulele palide, ca răspuns la stimuli sudoriferi.

**Caracterele și compoziția sudorii ecrine.** Sudoarea ecrină este o soluție incoloră, hipotonă, mirositoare, cu densitatea specifică între 1 001 și 1 015 și pH-ul între 4,5 și 5,5. Ea conține 99% apă și 1% substanțe dizolvate. Compușii minerali sunt reprezentați de: Na, Cl, K, Ca, P, Mg, I, bicarbonat, sulfat, Fe, Zn ș.a.

Dintre compușii organici azotați, sudoarea ecrină conține proteine și substanțe rezultate din degradarea acestora: uree, acid uric, creatinină, amoniac, aminoacizi, iar din cei neazotați — acid lactic, urme de glucoză, vitamine ( $C$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ) ș.a. În compoziția ei pot fi evidențiate, de asemenea, imunoglobuline, histamină, bradikinină, prostaglandine, enzime proteolitice (proteaze) ș.a.

Concentrația diferitelor substanțe din sudoarea ecrină variază în funcție de rata sudorației. O rată crescută produce o eliminare de concentrații mai mari de Na și Cl și concentrații mai mici de K, lactat și uree.

Tabelul XXXIII prezintă concentrația principalilor compuși ai sudorii ecrine.

TABELUL XXXIII

## Principalii constituenți chimici ai sudorii ecrine

		g/dl	g/dl
Apa 99%			
Reziduu uscat, 1%	Substanțe organice	Uree	0,03
		Acid lactic	0,70
		Glucoză	0,04
	Săruri minerale	Cloruri	0,20
		Cloruri de Na+	0,15
		Cloruri de K+	0,017
		Sulfați	0,004

**Controlul secreției sudorale ecrine.** Factorii care intervin în controlul secreției sudorale ecrine sunt intrinseci și extrinseci.

Dintre factorii intrinseci, cei nervoși au rol important, intervenția lor fiind confirmată de studii efectuate cu ajutorul mediatorilor colinergici și adrenergici și al unor substanțe inhibitoare. Glandele sudoripare ecrine de pe palme, tălpi, frunte și din axile răspund predominant la stimuli emoționali.

Alți factori intrinseci implicați în reglarea sudației sunt factorii hormonal. Aldosteronul și hormonul antidiuretic determină reabsorbția Na la nivelul epiteliului canalului sudorifer. Catcolaminele intervin în maximalizarea răspunsului din timpul exercițiului fizic. Hormonii tiroi-dieni favorizează reabsorbția electroliților.

Factorii extrinseci implicați în controlul secreției sudorale ecrine sunt stresul caloric, exercițiul fizic ș.a.

Rolul stresului caloric în stimularea secreției sudorale ecrine este bine cunoscut. Prin evaporarea apei excretate la suprafața pielii se împiedică încălzirea excesivă a corpului, 1 litru de sudoare îndepărtând 585 de kilocalorii. Creșterea temperaturii externe determină creșterea activității secretorii a numărului glandelor sudoripare ecrine. Astfel, o persoană supusă la temperaturi înalte poate elimina 2—3 litri de sudoare/oră. Exercițiul fizic determină o creștere și mai mare a sudorației maxime în mediul cald.

În condițiile unui stres caloric prelungit, cum este cel produs de climatul tropical, glandele sudoripare ecrine devin „aclimatizate”, câștigând abilitatea de a răspunde mai intens la creșteri relativ mici ale tempera-



turii corpului. Pe de altă parte, secreția de aldosteron este mai mare, crescând reabsorbția Na la nivelul canalului sudorifer și împiedicând pierderea excesivă a acestuia din organism.

Unele metale grele și medicamente sunt excretate prin sudoarea ecrină.

**b) Producerea secreției sudorale apocrine.** Se realizează continuu, dar excreția este episodică, prin contracția celulelor mio-epiteliale ale glomerulului sudoripar apocrin. Secreția apocrină este redusă cantitativ, mai vâscoasă, alb-lăptoasă, mirositoare, fluorescentă, cu un pH alcalin. Compoziția chimică nu poate fi bine precizată datorită amestecului în timpul recoltării cu secreția sebacee și secreția sudorală ecrină.

Mirosul particular este datorat acțiunii florei bacteriene din ductul folicular și de la suprafața pielii, cu producerea de acizi grași, amoniac și alte substanțe odorifere.

**Controlul secreției sudorale apocrine.** Procesul secretor debutează odată cu pubertatea, sub acțiunea hormonilor sexuali.

Glandele sudoripare apocrine sunt innervate de fibre nervoase simpatice, dar sunt stimulate mai intens de către catecolamine, decât de acetilcolină.

Contracția celulelor mio-epiteliale și eliminarea sudorii apocrine sunt induse de către stresul emoțional. Excitația termică nu influențează secreția sudorală apocrină.

**Explorarea funcției glandelor sudoripare.** Activitatea glandelor sudoripare prezintă o importanță deosebită pentru îndepărtarea din organism a unor substanțe de deșeu metabolic, considerându-se chiar că astfel s-ar putea suplea activitatea excretorie a unui rinichi.

Pentru a putea evalua funcția glandelor sudoripare, s-au imaginat mai multe metode, din care sunt de reținut proba cu pilocarpină și proba Rosenthal.

Proba cu pilocarpină constă în injectarea subcutanată a 0,2 ml pilocarpină 0,5%. După 5—10 minute apare în mod normal o secreție sudorală accentuată. Ea poate fi pusă în evidență dacă în prealabil s-a badijonat pielea cu iod și amidon. Lipsa sau întârzierea secreției indică tulburări de origine nervoasă.

Proba Rosenthal utilizează un amestec de Sudan III 0,25% în cloroform și albastru de metilen 0,25% în alcool, care dă o culoare albastră. Cu acesta se badijonează diferite regiuni ale pielii, iar după câteva minute apare o culoare cărămizie, dacă sudoarea conține lipide, sau violetă, dacă sudoarea are compoziția hidrică obișnuită. S-a văzut că persoanele în vârstă elimină o sudoare bogată în lipide, iar tinerii au o sudoare predominant hidrică.

### 12.3. FUNCȚIA SENZORIALĂ A PIELII

Aceasta constă în preluarea informațiilor tactile, termice și dureroase de către zona receptoare cutanată. Ea va fi prezentată la subcapitolul consacrat funcțiilor senzitivo-senzoriale ale sistemului nervos.

### 12.4. FUNCȚIA DE APĂRARE A PIELII

Pielea îndeplinește un rol important nu numai în protecția organismului față de diverși factori din mediul extern: mecanici, fizici, chimici, biotici, ci și la realizarea funcției complexe de apărare. La aceasta contribuie următoarele elemente:

- integritatea structurală a tegumentelor;
- prezența stratului cornos, realizând protecția față de factori mecanici și fizici (radiațiile ultraviolete) și descumarea continuă a porțiunii superficiale a acestuia, producând îndepărtarea mecanică a substanțelor chimice, microbilor, fungilor, virusurilor etc.;
- realizarea „filmului hidrolipidic superficial” și a „mantalei acide” a pielii.

Filmul hidrolipidic superficial este pelicula lichidiană care acoperă suprafața pielii, formată prin emulsionarea componentelor lipidice și apoase. Substanțele lipidice reprezintă 20—30% din această peliculă, fiind un amestec de acizi grași liberi, steroli, mono-, di- și trigliceride, esterii sterolici, fosfolipide, cearuri ș.a. Din aceste lipide de suprafață, 95% sunt produse prin secreția sebacee și 5% sunt de proveniență epidermică.

Secreția sudorală furnizează cea mai mare parte din apa de suprafață, electroliți, acizi (uric, lactic, formic, citric) ș.a.

Filmul hidrolipidic superficial are următoarele roluri:

- lubrifică suprafața pielii, făcând-o flexibilă și rezistentă la acțiunea factorilor fizici și chimici;
- controlează evaporarea apei, menținând constantă componenta hidrică a stratului cornos;
- acțiune antimicrobiană și antifungică.

„Mantaua acidă” a pielii este reprezentată de mediul acid de la suprafață, pH-ul fiind între 4 și 7, cu excepția pliurilor unde aciditatea este mai scăzută. Stratul lucios este foarte acid, constituind rezerva acidă a pielii.

Factorii care realizează menținerea constantă a acidității cutanate sunt:

- secreția sudorală și secreția sebacee (prin conținutul în acizi grași);
- disocierea substanțelor hidrosolubile de la suprafața pielii;
- acidul carbonic provenit din metabolismul straturilor profunde, care este eliminat la suprafață.

„Mantaua acidă” îndeplinește următoarele funcții:

- acțiune antimicrobiană;
- acțiune de neutralizare a bazelor și acizilor prin sisteme tampon foarte labile: acid carbonic — bicarbonați, acid lactic — lactați, acizi aminați liberi, cu rol de tampon prin lanțurile laterale care se comportă fie ca acizi, fie ca baze ș.a.

Un alt element care contribuie la realizarea funcției de apărare a pielii este structura dermului (celule, fibre și matrice intercelulară), care o face să fie mecanorezistentă.

Hiopdermul, constituit din țesut adipos, are rol izolant termic și mecanic. El reprezintă, de asemenea, o rezervă energetică plasată în situație optimală pentru organism.

## 12.5. ROLUL PIELII ÎN MENȚINEREA HOMEOSTAZEI ORGANISMULUI

### 12.5.1. ROLUL PIELII ÎN HOMEOSTAZIA HIDRICĂ

Menținerea constantă a volumului apei din organism este realizată prin două sisteme de autoreglare: unul hipotalamo-hipofizar, care acționează prin hormonul antidiuretic, și altul suprarenal, care intervine prin aldosteron.

Pielea are un rol secundar în homeostazia hidrică, participând alături de rinichi la eliminarea apei din organism. Prin secreția sudorală se elimină aproximativ 1 000 ml apă în 24 de ore, iar prin perspirație insensibilă încă 300 ml.

### 12.5.2. ROLUL PIELII ÎN REGLAREA HEMODINAMICĂ

Pielea are un rol important în mecanismele de reglare hemodinamică, prin bogăția sa în plexuri vasculare și posibilitatea de a face să stagneze cantități variabile de sânge la acest nivel. Acestea pot atinge până la 30% din masa sanguină circulantă în condițiile vasodilatației periferice generalizate.

În dermatozele generalizate cu vasodilatație, la nivelul circulației cutanate pot apărea perturbări hemodinamice, mergând până la insuficiență cardiacă.

### 12.5.3. ROLUL PIELII ÎN HOMEOSTAZIA HORMONALĂ

Pielea are un rol important în metabolizarea unor hormoni, ca testosteronul, estrogenii, progesteronul, cortizolul, enzima implicată fiind 5 alfa-reductaza. În unele cazuri rezultă hormoni mai activi.

## 12.6. FUNCȚIA IMUNOLOGICĂ A PIELII

Pielea a fost considerată mult timp doar o barieră de tip mecanic față de mediul înconjurător, dar actualmente este demonstrat rolul său dinamic în apărare prin punerea în joc a sistemului imunitar. SIS (*Skin Immune System*) intervine mai ales în reacțiile de hipersensibilitate.

Componentele SIS sunt: limfocitele T, celulele dendritice prezentatoare de antigen, mastocitele, macrofagele tisulare, granulocitele neutrofile, keratinocitele.

*Limfocitele T* circulante, celule al căror număr este încă rău definit, se infiltrează în pielea sănătoasă, devenind rezidente pentru o perioadă nedeterminată. Ele sunt localizate de preferință în jurul și deasupra plexurilor venoase superficiale, fiind rare în epiderm. Fenotipul imunohistochimic al limfocitelor T din pielea normală arată CD<sub>4</sub> și CD<sub>8</sub> în raport de 0,97.

*Celulele dendritice prezentatoare de antigen* constituie o categorie de celule HLA-DR pozitive, ca și monocitele/macrofagele, de care se deosebesc printr-o capacitate limitată de fagocitare. Din acestea fac parte: celula Langerhans, celula dendritică nedeterminată, celula cu val, celula interdigitală, celula reticulară dendritică, celula Granstein. În epidermul șoarecelui a fost descris un nou tip de celulă dendritică, celula Thy-1 pozitivă, cu funcție de *Natural Killer*, dar nu a fost găsit un echivalent al acesteia la om.

*Celula Langerhans (CL)* este probabil cea mai importantă celulă implicată în răspunsul imun cutanat. Ea poate fi pusă în evidență fie cu clorură de aur, prin metode imunohistochimice, fie prin microscopie electronică, cu ajutorul anticorpilor monoclonali și policlonali.

CL este o celulă imunocompetentă a epidermului implicată în inducerea activării autologe și alogene a celulelor T, generarea activității citotoxice a celulelor T, hipersensibilitatea de contact, rejetul grefelor cutanate ș.a.

Capacitatea CL de a juca rolul de celulă prezentatoare de antigen limfocitelor T este bine stabilită. De asemenea, CL produce interleukină-1 (IL-1) și prostaglandină D<sub>2</sub>. Aceasta din urmă servește ca mediator între activitățile reglatorii ale sistemului imun și activitățile sale inflamatorii și antiproliferative. Iradierea cu raze ultraviolete determină o diminuare a numărului CL din epiderm. Recent a fost demonstrată infecția CL cu HIV (*Human Immunodeficiency Virus*).

*Celula dendritică nedeterminată* este o celulă dendritică epidermică lipsită de granule Birbeck, melanozomi și granule Merkel. Este HLA-DR pozitivă și prezintă receptori pentru fragmentul Fc al IgC și pentru C3. Celule asemănătoare au fost identificate recent în dermul papilar normal, perivascular, exprimând CD<sub>11a</sub> și CD<sub>11c</sub>. S-au constatat, de asemenea, forme de tranziție între celulele dendritice nedeterminate dermice și CL epidermice. Aceste date sugerează că celulele dendritice nedeterminate sunt precursori ai CL.

*Celula cu val* poate fi găsită în limfa aferentă care drenează pielea, fiind varianta intralimfatică a celulelor dendritice ale SIS. Ea derivă din CL și/sau celula dendritică nedeterminată.

*Mastocitele* sunt celule cu granulații metacromatice intracitoplasmice, care conțin amine vasoactive. Sunt descrise două tipuri: tipul I, mucos, de talie mai mică, și tipul II, conjunctiv. Ambele tipuri pot fi găsite atât la nivelul mucoaselor, cât și în țesutul conjunctiv dermic. Mastocitele au rol în reacțiile de hipersensibilitate de tip imediat, posedând pe membrana lor receptori pentru fragmentul Fc și IgE. Fixarea antigenelor specifice de către IgE duce la degranularea mastocitelor, cu eli-

berarea mediatorilor chimici vasoactivi, determinând creșterea permeabilității peretelui vascular.

Dermul papilar și reticular al pielii normale conține monocite/macrofage încă necuantificate. Rolul acestor celule este de fagocitare a resturilor și substanțelor în continuă formare din celulele degradate.

*Granulocitele neutrofile* ajung la nivelul pielii după un sejur mediu intravascular de 10 ore. Soarta acestor celule care intră în țesuturi nu este în întregime clarificată.

*Keratinocitele*, constituentul celular de bază al epidermului, participă activ ca celule imunocompetente. Ele sunt capabile să secrete mediiatori care modulează reacțiile imunitare și inflamatorii.

*Citokinele produse de celulele epidermice* sunt de tipul interleukinelor (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8), interferonilor, factorilor de creștere, citotoxinelor și factorilor supresori.

Tabelul XXXIV prezintă activitatea principalelor citokine epidermice.

TABELUL XXXIV

Activitatea principalelor citokine epidermice  
(după Demarchez și colab.)

	IL-1	IL-3	IL-6	IL-8	GM-CSF	IFN- -gamma	TNF- -alfa
<i>Activitate</i>							
— antivirală	da	?	nu	?	?	da	da
— antitumorală	da	?	?	?	?	da	da
<i>Mitogen</i>							
— pentru diverse celule	da	da	da	?	da	da	da
<i>Citostatic</i>							
— pentru diverse celule	da	?	da	?	?	da	da
— pentru celulele tumorale	da	?	?	?	?	da	da
<i>Activează</i>							
— macrofagele	?	?	?	?	da	da	da
— celulele B	?	?	?	?	?	inhibă	?
— celulele T	da	?	da	?	?	da ?	?
— celulele endoteliale	da	?	?	?	?	da	da
<i>Stimulează</i>							
— activitatea granulocitelor	da	?	?	da	da	?	da

TABELUL XXXIV (continuare)

	IL-1	IL-3	IL-6	IL-8	GM-CSF	IFN- -gamma	TNF- -alfa
— activitatea eozinofililor	nu	da	?	?	da	?	da
— activitatea celulelor NK	?	nu	?	?	?	da/nu	nu
— activitatea celulelor LAK	?	inhibă	?	?	?	da	?
— diferențierea celulelor B	da	da	da	?	?	da	da/nu
— proliferarea celulelor B	da	?	?	?	?	da	da/nu
— proliferarea celulelor T	da	?	da	?	da	nu	da
— diferențierea celulelor T	?	?	da	?	?	?	?
— angiogeneza <i>in vivo</i>	?	?	?	?	?	?	da
— hematopoieza <i>in vivo</i>	da	da	?	?	da	?	?
<i>Crește expresia</i>							
— MHC de clasă I	nu	?	?	?	?	da	da
— MHC de clasă II	?	?	?	?	?	da	nu
<i>Induce</i>							
— ICAM-1	da	?	?	?	?	da	da
— febra	da	?	?	?	?	da	da
— proteinele fazei acute	da	?	da	?	?	da	da

## 12.7. FUNCȚIA DE PENETRABILITATE A PIELII

Pielea este atât un înveliș impermeabil, protector, care limitează pierderea de apă din organism, cât și o membrană fragilă, semipermeabilă, permițând intrarea selectivă a unor substanțe chimice.

Pentru măsurarea absorbției percutanate s-au imaginat variate tehnici *in vivo* și *in vitro*.

Metoda cea mai folosită *in vivo* este determinarea prin tehnici chimice sau radioizotopice a ratei de dispariție a substanțelor care sunt aplicate local (topic). Mai puțin sensibile sunt măsurătorile excreției urinare, intestinale sau respiratorii, ca și metodele care apreciază depunerile unor substanțe în organele interne sau efectele farmacologice, imunobiologice sau biochimice ale acestora aplicate local. Analiza autoradiografică permite localizarea microscopică a compușilor aplicați.

*In vitro*, absorbția percutanată poate fi apreeiată cantitativ prin metoda măsurării pasajului unei substanțe chimice prin pielea umană sau de șobolan, montată într-o cameră de difuziune.

Căile absorbției percutanate sunt reprezentate de stratul cornos, foliculul pilo-sebaceu și ductul sudoripar.

Studiile recente indică faptul că principala cale de absorbție percutanată a substanțelor chimice este difuziunea pasivă prin stratul cornos.

Sunt presupuse mai multe etape în absorbția percutanată: difuziunea prin stratul cornos, desfacerea moleculelor în epidermul viabil, difuziunea prin dermul papilar și transferul în circulația sanguină.

Foliculii pilo-sebacei și ducturile sudoripare joacă un rol minor în absorbția percutanată.

Factorii care influențează absorbția percutanată sunt reprezentați de creșterea temperaturii cutanate și hidratarea pielii.

Lipidele și substanțele liposolubile trec mai ușor, în timp ce substanțele organice cu grupări hidrofile se absorb mai încet. Moleculele mici, solubile atât în lipide cât și în apă, sunt cele mai ușor absorbite.

Variațiile regionale ale permeabilității cutanate pot fi în general explicate prin grosimea diferită a stratului cornos.

Pielea atinsă de dermatoze sau supusă acțiunii unor chimicale (solvenți, denaturanți, surfactanți) este mult mai permeabilă decât pielea intactă. Pansamentele ocluzive, prin creșterea hidratării și a temperaturii cutanate, duc de asemenea la creșterea absorbției unor substanțe.

### 13. FIZIOLOGIA GLANDELOR ENDOCRINE

Glandele endocrine sunt glande fără canale secreteoare, ai căror produși de secreție se varsă direct în umorile organismului în vederea transportării lor pe cale sanguină și influențării în sens stimulator sau inhibitor a organelor-țintă, plasate de regulă la distanță de teritoriul secretor. Ca teritorii secreteoare de substanțe biologice active denumite hormoni, ele participă — alături de mediatorii chimici ai sistemului nervos simpatico-parasimpatic, cataboliții și principalii ioni — la reglarea neuro-umorală a tuturor funcțiilor organismului. Împreună cu sistemul nervos, glandele endocrine coordonează și adaptează activitatea diverselor țesuturi și organe la variațiile mediului intern sau extern.

Ideea existenței unor glande cu secreție internă aparține lui Cl. Bernard (1855), care a constatat, prin dozări comparative de glucoză în sângele recoltat din vena portă și venele suprahepatice, că ficatul lansează mari cantități de glucoză în sânge. De la funcția glucosecreteoare a ficatului s-a trecut la generalizarea fenomenului, emițându-se ipoteza că, în afara glandelor care-și revarsă produșii de secreție la exterior prin canale diferențiate, există o altă categorie de teritorii secreteoare, ale căror secreții sunt preluate și vehiculate în întregul organism de către mediul intern. O astfel de substanță a fost pusă în evidență de Vulpian (1856) în sângele efluent suprarenal cu ajutorul perclorurii de fier. În prezența acesteia, sângele recoltat din vena suprarenală se colora în verde, datorită nucleului pirocatehinic al adrenalinei secrete de glanda medulo-suprarenală. Ulterior, Lancereaux (1877) atrage atenția asupra rolului endocrin al pancreasului, iar Brown Séquard (1889—1890) atribuie rol de glande cu secreție internă hipofizei și gonadelor. El este de altfel printre primii care demonstrează rolul stimulant al extractelor testiculare asupra funcției gonadelor masculine, comportamentului sexual și activității psihosomatice în general.

Denumirea de hormon, dată inițial substanțelor cu rol de mesageri chimici secrete de glandele endocrine, vine de la cuvântul grecesc *hormao* (a stimula), fiind introdusă în fiziologie de către Bayliss și Starling (1902), cu ocazia cercetărilor privind reglarea secreției pancreatice de către o substanță secretată de mucoasa duodenală (secretina) și transportată pe cale sanguină la nivelul acinilor pancreatici.

În felul acesta, noțiunea de glandă endocrină a fost întregită cu cea de hormon și extinsă la toate substanțele chimice purtătoare de informații deversate în sânge în vederea transportării lor la distanță și a modulării unor procese celulare precexistente prin intermediul receptorilor hormonalți specifici.

Noțiunea de hormon a fost extinsă ulterior și la mediatorii chimici, denumiți impropriu neurohormoni, precum și la o serie de substanțe rezultate din metabolismul tisular, cunoscute actualmente sub numele generic de hormoni locali, tisulari sau factori autacoizi (proprii), cum sunt histamina, serotonina, plasmakininele, prostaglandinele, sistemul renină-angiotensină și chiar bioxidul de carbon (hormon respirator). Contrar produșilor de secreție ai glandelor endocrine, hormonii locali secretați de celulele neuro-glandulare ale sistemului endocrin difuz, denumit și paracrin sau APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*), acționează la locul de formare, participând ca factori de autoreglare și modulare locală a diverselor forme de activitate tisulară. Ambele categorii de hormoni acționează asupra organelor-țintă prin intermediul unor receptori specifici. În unele cazuri, celulele endocrine sunt celule-țintă pentru alți hormoni.

Limitând conținutul noțiunii de hormon la produșii de secreție ai celor opt glande endocrine (hipofiză, tiroidă, paratiroide, pancreas endocrin, corticosuprarenale, medulosuprarenale, gonade, epifiză), aceștia pot fi împărțiți în: hormoni de natură steroică (hormonii corticosuprarenali și sexoizi), polipeptidică (hormonii hipofizari, pancreatici și paratiroidieni), aminoacidică (hormonii tiroidieni și medulosuprarenali).

**Estimarea secrețiilor hormonale:** metodele de identificare și dozare a hormonilor s-au bazat mult timp pe determinări biologice, respectiv pe măsurarea unora din efectele produse de aceștia *in vitro* sau *in vivo*. De la dozările biologice s-a trecut la metodele fizico-chimice spectrofotometrice și fluorimetrice, precedate de separări cromatografice.

Un mare pas înainte pe linia identificării și estimării secrețiilor hormonale l-a constituit introducerea tehnicii radioimunologice de către Berson și Yalow (1957).

Principiul dozărilor radioimunologice este următorul: proba — care poate fi plasmă, urină, LCR sau extract tisular — este incubată cu o cantitate prestabilită de hormon marcat radioactiv (trasor), pe de o parte, și cu anticorpii respectiv, pe de alta. Moleculele de hormon marcat din probă intră în competiție cu moleculele de hormon marcat pentru locurile active ale anticorpului. Concentrația locurilor active (de legare) fiind fixă și limitată, creșterile progresive ale numărului de molecule hormonale neradioactive din probă de cercetat vor disloca un număr corespunzător de molecule de hormon marcat de pe locurile active ale anticorpilor. La sfârșitul perioadei de incubare, moleculele de hormon marcat sunt separate de cele care sunt libere. Radioactivitatea fracțiilor legată și liberă este măsurată în vederea calculării cantității de hormon în funcție de curba standard generată de incubarea unor cantități veritabile de hormon cu concentrații identice de trasor și anticorp. În cazul în care concentrația hormonului în probă este mare, procentajul de radioactivitate restantă în fracția legată va fi mic și invers.

Specificitatea determinărilor radioimunologice este asigurată de reacția hormonului cu locul de legare de pe molecula anticorpului specific. Hormonii de natură proteică posedă de regulă proprietăți antigenice, anti-

corpoformatoare. În cazul catecolaminelor, steroizilor, hormonilor tiroidieni sau al peptidelor cu greutate moleculară mică, se recurge la cuplarea acestora cu o proteină mai mare (albumină) pentru a asigura formarea de anticorpi specifici prin imunizarea unui animal oarecare.

Marea sensibilitate a metodelor radioimunologice are deci la bază constantele de asociere înalte ale reacției de tip antigen-anticorp. Precizia lor este asigurată de specificitatea, simplitatea și automatizarea tehnicilor de determinare.

**Acțiuni biologice:** pe plan funcțional, implicațiile normale și patologice ale glandelor cu secreție internă au fost puse în evidență prin observații clinice verificate pe animale de laborator, la care s-au urmărit atât consecințele extirpării chirurgicale a glandelor, cât și efectele administrării hormonilor sau extractelor glandulare respective. Majoritatea hormonilor ca mesageri primi acționează la nivelul unor celule-țintă prin intermediul receptorilor specifici, cu participarea sistemului adenilat ciclază-cAMP sau a ionilor de calciu, ca mesageri biochimici celulari de ordinul al doilea. Complexul hormon-receptor rezultat induce schimbări în subunitățile reglatoare și catalitice ale adenilat ciclazei membranare, generând cAMP din ATP celular, cu consecințe metabolice și funcționale multiple.

Secvența evenimentelor biochimice generatoare de cAMP ca cel de-al doilea mesager celular este arătată în fig. 393. Printr-un astfel de mecanism acționează în sens stimulator: ACTH, TSH, LH, FSH, ADH, glucagonul, parathormonul, secretina, catecolaminele, liberinele hipotalamice și mulți alți hormoni.

Receptorii hormonali pot fi clasificați în membranari, citoplasmatici și nucleari. În timp ce receptorii hormonilor peptidici au sediul membranar, cei steroici sunt localizați intracelular fie în citoplasmă, fie în nucleu. Excepție fac receptorii hormonilor tiroidieni cu sediul atât membranar, cât și nuclear (fig. 394).

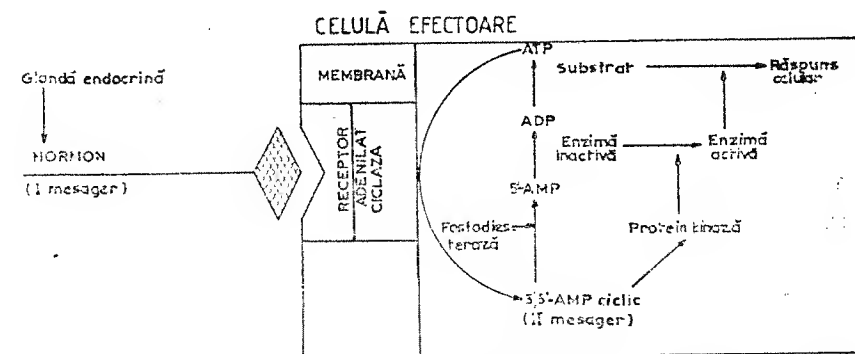


Fig. 393. Participarea sistemului adenilat ciclază-cAMP la producerea acțiunilor biologice ale hormonilor.

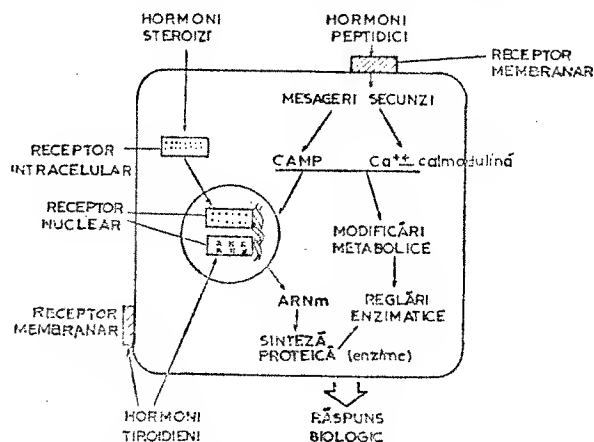
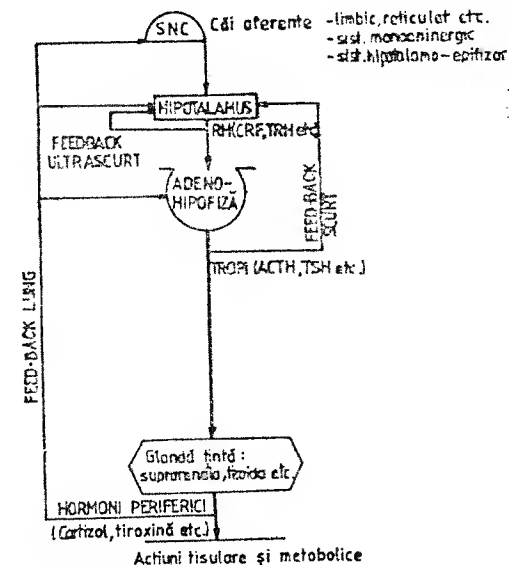


Fig. 394. Efectele hormonilor la nivel celular.

Unii hormoni, cum sunt steroizii, de exemplu, acționează asupra nucleului, reglând sinteza de ARN mesager; alții se comportă ca veritabile trofine eliberatoare de hormoni (trofinele hipofizare).

Funcțiile sistemului endocrin constau în accelerarea sau încetinirea reacțiilor chimice celulare necesare menținerii echilibrului homeostazic și adaptării metabolice, structurale și funcționale a diverselor țesuturi și organe la necesitățile variabile ale organismului. În general, hormonii asigură controlul funcțiilor metabolice, începând cu transportul transmembranar al substanțelor folosite la nivel celular în scop plastic, energetic sau funcțional și sfârșind cu procesele de creștere sau secreție glandulară. Ei intervin în reglarea funcțiilor metabolice, concomitent sau succesiv cu reacțiile nervoase somato-vegetative, după cum sunt secretați ca răspuns la stimulii nervoși sau ca urmare a stimulării altor glande endocrine. Tipic este cazul hipofizei, a cărei secreție este sub control nervos și care stimulează la rândul său activitatea secretorie a majorității glandelor endocrine. Relațiile dintre hormoni pot fi de tip aditiv sau antagonic, realizate fie la nivelul receptorului, fie la nivelul verigii neuro-endocrine reglatoare.

Autoreglarea secrețiilor hormonale are la bază prelucrări de informații și decizii de tip cibernetic. Celula endocrină influențează prin messengerul chimic hormonal celula-țintă care, la rândul ei, acționează asupra celulei endocrine prin mecanisme de *feed-back* negativ sau pozitiv. Autoreglarea prin *feed-back* negativ inhibă secreția hormonului respectiv, în timp ce *feed-back*-ul pozitiv o amplifică. Producerea reacțiilor de retrocontrol hormonal, de un tip sau altul, se realizează fie pe cale umorală (între doi sau mai mulți hormoni, între hormoni și substanțe minerale — Ca, P, Na, K), fie prin mecanism nervos (colinergic, adre-

Fig. 395. Diferite tipuri de *feed-back*-uri centrale.

nergic, gabaergic, peptidergic) sau de către ritmurile biologice (diurne, somn-veghe, ciclul estral, ritmul sezonier sau de creștere). În cazul mecanismelor cibernetice centrale, *feed-back*-ul poate fi lung, scurt și ultra-scurt, după cum sistemul hipotalamo-hipofizar este influențat de către hormonii periferici, hipofizari sau hipotalamici (fig. 395).

În felul acesta, glandele endocrine sunt autoreglate de efectul propriei lor activități.

### 13.1. HIPOFIZA

Hipofiza, sau pituitara, este o mică glandă situată la baza creierului, care asigură, prin legăturile sale nervoase și vasculare cu hipotalamusul, controlul neuro-endocrin al metabolismelor, creșterii și reproducerii. Deși a fost descoperită de Galenus încă din secolul al II-lea al erei noastre, rolul său endocrin n-a putut fi stabilit decât la sfârșitul secolului trecut, la scurt timp după efectuarea primelor hipofizectomii experimentale (Brown Séquard, 1890).

De-a lungul veacurilor i s-au atribuit diverse funcții, începând cu rolul de centru al emoțiilor și sfârșind cu participarea sa la procesele de gândire și idee. Una din cele dintâi indicații asupra funcțiilor reale ale hipofizei provine de la Pierre Marie și Marinescu (1886), care au descris un caz de tumoră hipofizară cu tulburări de creștere de tip acromegalic.



Prima demonstrație că țesutul glandular hipofizar conține un factor biologic activ aparține însă lui Oliver și Schäffer (1895). Aceștia au arătat că extractele apoase hipofizare produc o intensă vasoconstricție și hipertensiune. Ulterior, Cushing (1905—1909) a observat că hipofizectomia practică la animalul nou-născut provoacă un pronunțat deficit de creștere, ce poate fi parțial îndepărtat cu ajutorul extractelor hipofizare (Aschner, 1912).

Camus și Roussy (1912), constatând că lezarea tubercinereum-ului hipotalamic este urmată de alterări hipofizare, introduc noțiunea de complex hipotalamo-hipofizar. Pe de altă parte, Smith (1926) a semnalat că, în afara tulburărilor de creștere, hipofizectomia determină atrofia gonadelor, tiroidei și suprarenalelor.

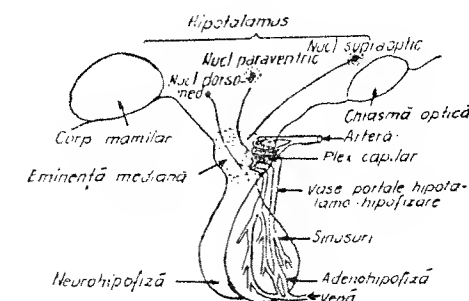
Consecințele morfo-funcționale variate ale extirpării hipofizei dublate de efectele multiple ale administrării de extracte hipofizare (stimularea creșterii, hipertrofia gonadelor etc.) sugerau rolul secretor multipu al acesteia, cu acțiune diferențiată asupra principalelor glande cu secreție internă. La rândul lor, cercetările de anatomie și histologie privind relațiile neuro-vasculare dintre hipofiză și hipotalamus au dus la descoperirea circulației portale hipofizare de către Popa și Fielding (1930) și la consolidarea conceptului actual de complex hipotalamo-hipofizar. Evidențierea neurosecreției hipotalamice de către Scharrer (1928—1936) a determinat pe unii autori (Roussy și Mosinger, 1933) să atribuie hipotalamusului rolul unei veritabile glande diencefalice, iar pe Harris (1945) să considere hormonii hipotalamici drept neurohormoni. Identificarea și stabilirea structurii chimice a acestora de către Schally, Guillemin și Yallow a fost onorată cu premiul Nobel în 1977.

### 13.1.1. DATE MORFO-FUNCȚIONALE GENERALE

Situată sub hipotalamus, în șaua turcească a corpului sfenoidului, hipofiza are la om o formă ovalară, „în bob de fasole”, cu diametrul de aproximativ 1 cm și greutatea de 0,6—0,7 g. Doar la femeia gravidă greutatea glandei este ceva mai mare (1 g). La nou-născut, hipofiza cântărește deja 0,13 g.

La mamifere, glanda este formată din doi lobi, cu structură și funcții distincte. Lobul anterior, având structură glandulară, a fost denumit adenohipofiză, iar cel posterior, bogat în țesut nervos, este cunoscut sub numele de neurohipofiză, sau retrohipofiză. Un al treilea lob intermediar se găsește la pești, batracieni și alte vertebrate primare. În cazul mamiferelor, acesta fiind slab reprezentat, aparține adenohipofizei. Cei doi lobi hipofizari au origine embriologică diferită. În timp ce adenohipofiza provine din punca lui Rathke, formațiune epitelială oro-faringiană, neurohipofiza este o emanație a sistemului nervos diencefalic, cu care rămâne în relații de continuitate prin tractusul hipotalamo-hipofizar. Ca parte componentă a tijei pituitare, acesta asigură migrarea materialului neurosecretor, format din hormonii retrohipofizari și o proteină transportoare, numită neurofizină, de la nivelul nucleilor supraoptici și

Fig. 396. Sistemul port hipotalamo-hipofizar (după Guyton, 1966).



paraventricular ai hipotalamusului anterior la hipofiza posterioară. Legăturile dintre hipotalamus și hipofiza anterioară sunt, din contră, predominant vasculare, realizându-se pe calea circulației portale hipotalamo-hipofizare (fig. 396).

Poziția anatomică a hipofizei în imediata vecinătate a hipotalamusului nu este așadar o simplă coincidență embriologică.

Cele două componente ale complexului hipotalamo-hipofizar, deși constituie entități structurale distincte, se comportă ca un tot unitar. Grație acestor particularități anatomo-fiziologice ale complexului hipotalamo-hipofizar, hormonii retrohipofizari sunt sintetizați în hipotalamus și doar depozitați în hipofiză, iar cei adenohipofizari apar secretați de glandă numai sub influența unor factori hormonal de eliberare, de proveniență hipotalamică, denumiți liberine. Fiziologia hipofizei este astfel intim legată de aceea a hipotalamusului, care, comportându-se ca o veritabilă masă de comandă, transmite pe cale nervoasă și umorală mesajele eliberatoare de hormoni hipofizari sosite din întregul organism. În timp ce tractusul hipotalamo-hipofizar favorizează deplasarea produșilor de neurosecreție hipotalamică spre hipofiza posterioară, circulația portală asigură atât controlul umoral hipotalamic asupra secreției hormonale adenohipofizare, cât și autoreglarea acesteia de către hormonii circulanți secretați de glandele periferice (fig. 397).

### 13.1.2. FUNCȚIILE HIPOFIZEI

Funcțiile variate ale hipofizei au fost stabilite cu ajutorul ablațiilor și administrării de extracte sau hormoni hipofizari.

Hipofizectomia, deși compatibilă cu viața, provoacă o gamă variată de dereglări metabolice, cu consecințe morfo-funcționale diferite la tânăr față de adult.

La animalele tinere încetează creșterea tuturor organelor și țesuturilor, ajungându-se la nanismul hipofizar experimental, caracterizat prin insuficiența dezvoltării somatice, absența maturității pubertare și atrofia glandelor tiroidă și suprarenale.

La animalul adult, simptomatologia apare mai puțin spectaculoasă în lipsa tulburărilor de creștere. Ablația hipofizei este urmată de insta-

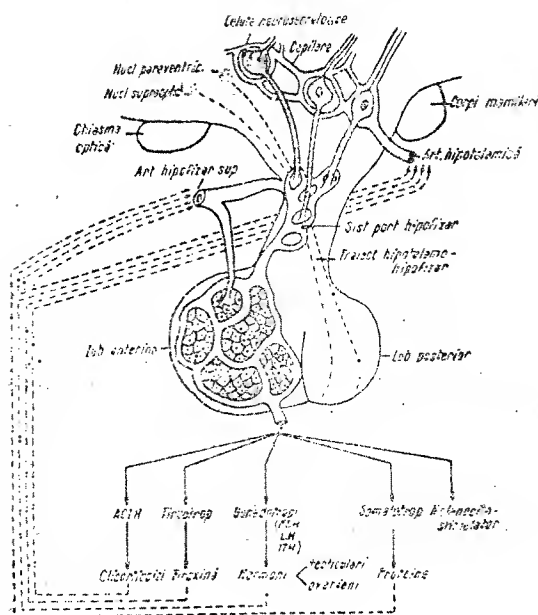


Fig. 397. Schema relațiilor dintre hipotalamus, hipofiză și glandele-țintă.

larea progresivă a unei insuficiențe gonadale, care duce în scurt timp la regresia sau chiar dispariția caracterelor sexuale primare și secundare. La mascul, atrofia testiculară se însoțește de impotență, iar la femelă dispare maturarea foliculară și ovulația. În plus, adultul hipofizectomizat prezintă atrofia tiroidei și suprarenalelor întâlnită la animalul tânăr cu răsunet metabolic corespunzător (tendință la hipoglicemie, diabet insipid etc.).

La om, insuficiența hipofizară de cauză ereditară, tumorală sau chirurgicală îmbracă un tablou variat, în funcție de vârstă și intensitatea fenomenelor de hipopituitarism (complet sau parțial). Caracteristic este cazul nanismului hipofizar, în care deficitul de creștere nu se însoțește de tulburări nervoase.

Administrarea repetată de extracte hipofizare îndepărtează, ca și grefele de glandă, consecințele metabolice, morfologice și funcționale ale hipofizectomiei. Efecte similare, dar mai limitate, se obțin după tratamentul de substituție cu hormoni hipofizari. Aceștia se împart în hormoni adenohipofizari și retrohipofizari, după cum sunt secretați de hipofiza anterioară sau posterioară.

Primii îndeplinesc rol morfogenetic, metabolic și reglator al gonadelor, tiroidei și corticosuprarenalelor. La rândul lor, hormoni retrohipofizari participă la reglarea diurezei, motilității uterine și secreției lac-

tate. În ansamblu, hipofiza guvernează procesele normale de reproducere, creștere și nutriție. Acțiunile sale fiziologice multiple se realizează prin hormoni specifici adeno- și retrohipofizari.

### 13.1.3. HORMONII ADENOHIPOFIZARI ȘI CONTROLUL HIPOTALAMIC AL ACESTORA

Hipofiza anterioară secretă șapte principali hormoni, cu structură chimică și acțiuni fiziologice proprii. Termenul generic de tropine sau trofine hipofizare dat acestora vine de la cuvântul grecesc *tropeo* = a se orienta spre, sau/și *trofos* = a nutri. În afara tropilor hipofizari, adenohipofiza eliberează o serie de peptide biologice active, prevăzute cu proprietăți fiziologice insuficient cunoscute, de tipul lipotropinei și endorfinelor dintr-un precursor comun cu ACTH, denumit proopiomelanocortin (POMC).

După structura chimică, hormonii adenohipofizari se împart în hormoni holoproteici și glicoproteici. Din prima categorie — a hormonilor holoproteici cu structură peptidică simplă — fac parte hormonul de creștere (somatotrop sau STH), hormonul adrenocorticotrop (ACTH), prolactina (mamotrop) și hormonul melanotrop (melanocitostimulator sau MSH). Hormonii adenohipofizari glicoproteici sunt reprezentați de hormonul tireotrop (TSH) și de cele două gonadotrofine, stimuloare la femeie a maturării foliculare (FSH), pe de o parte, și transformării foliculului restant în celule luteale secretoare de hormon luteinizant (LH), pe de altă parte. La bărbat, FSH stimulează spermatogeneza, iar LH secreția de hormoni testiculari.

Spre deosebire de hormonul de creștere și prolactină, care sunt secretați de celulele acidofile adenohipofizare, hormonii adrenocorticotrop, tireotrop, foliculostimulator și luteinizant par a fi produși de secreție ai celulelor bazofile. Semnificația fiziologică a celulelor cromofobe, ascrescătoare, din hipofiza anterioară, este necunoscută încă. Acestea par să îndeplinească rol de celule precursoră pentru cele două tipuri de celule cromofile, secretoare.

În afara celulelor glandulare, un rol important în sinteza și eliberarea hormonilor adenohipofizari revine celulelor hipotalamice neurosecretoare. Acestea posedă capacitatea de a forma factorii activatori sau inhibitori ai secreției hipofizare. Conținând numeroase celule nervoase prevăzute cu proprietăți secretoare, hipotalamusul deține o importantă funcție neuro-endocrină. Alături de hormonii retrohipofizari, care vor fi prezentați ulterior ca produși de neurosecreție hipotalamică, au fost identificați o serie de neurohormoni hipofizotropi denumiți liberine sau statine, după cum produc eliberarea sau inhibarea secreției de hormoni adenohipofizari.

#### 13.1.3.1. Hormonii hipofizotropi hipotalamici

Fiecare din hormonii adenohipofizari este sub controlul unui sau a doi neurohormoni hipotalamici, transportați pe calea umorală a siste-

mului port hipofizar de la nivelul neuronilor parvocelulari ai regiunii infundibulo-tuberiene și eminentei mediane la hipofiza anterioară. Excepând factorul inhibitor al prolactinei (PIF), care a fost identificat ca dopamina, aceștia au structură chimică peptidică și se comportă ca factori trofici hipofizari activatori (liberine) sau inhibitori (statine) ai biosintezei și eliberării de hormoni adenohipofizari. Până în prezent au fost izolați și studiați din punct de vedere al rolului fiziologic următorii neurohormoni hipofizotropi hipotalamici:

a) *hormonul eliberator de corticotrofină (CFR, corticoliberină)*, secretat de eminente mediană a hipotalamusului, este cunoscut încă din 1955, de la cercetările lui Saffran și Schally. Datorită unor secvențe aminoacidice identice cu ale vasopresinei, inițial s-a crezut că aceasta ar fi substanța activă *in vivo*. Ulterior s-a precizat că CFR este un polipeptid compus din 41 de aminoacizi, ale cărui principale funcții constau în activarea eliberării atât de corticotrofină, cât și de beta-endorfină dintr-un precursor adenohipofizar comun, denumit proopiomelanocortin. La rândul său, beta-endorfină formată din 31 de aminoacizi face oficiul de factor inhibitor al ACTH hipofizar;

b) *hormonul eliberator de gonadotrofină (GnRH, gonadoliberină)* este un peptid format din 10 aminoacizi și prevăzut cu proprietăți activatoare ale secreției atât de FSH, cât și de LH. Acțiunea predominantă asupra eliberării uneia din cele două gonadotrofine se datorește modificărilor de reactivitate produse de hormonii ovarieni;

c) *hormonul eliberator de tireotrofină (TRH, tireoliberină)* este un tripeptid cu structură: Glu-His-Pro-NH<sub>2</sub> și cu acțiuni stimulatorie ale eliberării nu numai de tireotrofină, ci și de prolactină;

d) *factorul inhibitor de prolactină (PIF)*, eliberat de nucleul arcuat hipotalamic, a fost identificat cu dopamina (DA), ale cărei acțiuni inhibitoare sunt cunoscute la nivelul diverselor structuri nervoase centrale;

e) *hormonul eliberator de somatotrofină (STH-RH, somatoliberină)* este un polipeptid format din 40—44 de aminoacizi. El a fost izolat de Schally și colab. (1970) atât din hipotalamus, cât și din pancreas. Deficitul secretor de somatoliberină hipotalamică duce la nanism hipofizar, iar hipersecreția acesteia poate genera fenomene de acromegalie prin excesul de hormon somatotrop circulant;

f) *factorul inhibitor de somatotrofină*, denumit și somatostatin (SS), este un peptid constituit din 14 aminoacizi. Ca și somatoliberină, somatostatina se găsește nu numai în hipotalamus, ci și în pancreas și tubul digestiv. În afara inhibării secreției de hormon somatotrop, somatostatina posedă și alte acțiuni inhibitoare asupra sintezei și eliberării de TSH, insulină, glucagon, pepsină, GIP, VIP, precum și a secreției gastrice.

Controlul secreției adenohipofizare de către neurohormonii hipotalamici este schițat în fig. 398.

În afara neurohormonilor hipofizotropi menționați, hipotalamusul influențează în sens activator sau inhibitor secrețiile hormonale adenohipofizare și prin intermediul mediatorilor chimici și al neuromodulatorilor locali peptidici denumiți *cibernine*.

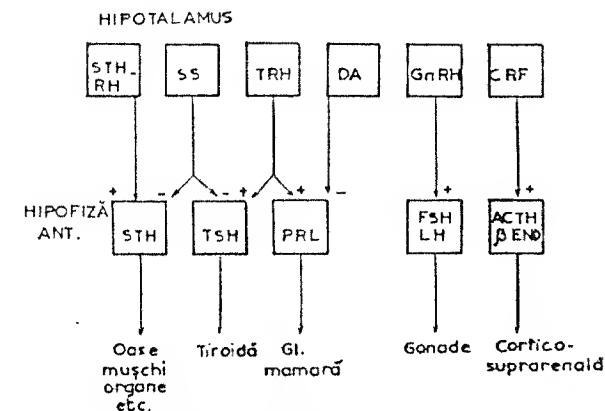


Fig. 398. Influența hormonilor hipofizotropi hipotalamici asupra secreției adenohipofizare.

Printre mediatorii chimici din hipotalamus figurează monoaminele (noradrenalina, dopamina, serotonina), acetilcolina, acidul glutamic, acidul gamma-aminobutiric, glicina, substanța P, neurotensina și chiar somatostatina. Având la bază procese de formare și eliberare identice cu ale factorilor hormonal hipotalamici, aceeași substanță poate îndeplini funcții diferite, fie de mediator chimic (neurotransmițător), fie de neurohormon, după cum s-a eliberat în fanta sinaptică sau în circulația portală hipotalamo-hipofizară.

La rândul lor, ciberninele sunt neuropeptide cu rol modulator local. Din această categorie fac parte peptidele opioide (endorfine, enkefaline, dinorfine), substanța P, neurotensina, angiotensina, VIP, somatostatina etc. Acțiunea modulatorie a ciberninelor diferă de a neurohormonilor și mediatorilor chimici, fiind lentă și localizată în jurul neuronului secretor. În ansamblu, produșii de neurosecreție hipotalamică (neurohormoni, mediatorii chimici și cibernine) asigură controlul permanent al sistemului nervos asupra secreției de hormoni hipofizari și, prin intermediul acestora, realizează principalele reacții neuro-endocrino-metabolice periferice de adaptare la condițiile și solicitările variabile ale organismului. La rândul lor, hormonii secretați de glandele controlate de adenohipofiză influențează în sens pozitiv sau negativ activitatea secretorie a complexului hipotalamo-hipofizar în vederea restabilirii secreției adenohipofizare bazale.

### 13.1.3.2. Hormonul de creștere

Hormonul de creștere (somatotrop, STH), izolat inițial de Evans (1921) în stare impură din hipofiza de bou, stimulează creșterea și dezvoltarea somatică postnatală. Administrarea sa determină la animalele

tinere fenomene de gigantism, ca urmare a stimulării proceselor de creștere, în general, și a oaselor, în particular. Eforturile de extracție și purificare a hormonului au dus, în 1944—1945, la identificarea de către Li și colab. a unei globuline cu greutate moleculară de 45 000 de daltoni în adenohipofiza bovinelor, porcinelor și ovinelor, prevăzută cu proprietăți stimulatorie ale cartilajului de creștere și oaselor numai la animalele respective. Substanța izolată fiind inactivă la maimuță și om, cercetările de chimie extractivă au fost continuate asupra hormonului de creștere uman.

În 1966, același grup condus de Li izolează din hipofiza umană un polipeptid înalt purificat, cu greutate moleculară de 21 500 de daltoni, format din 188 de aminoacizi. Pentru că produsul satisfăcea numai parțial criteriile de activitate biologică la maimuță și om, studiile au continuat, ajungându-se în 1973 (Niall și colab.) la precizarea structurii chimice a hormonului de creștere uman. La om, hormonul de creștere este un peptid liniar, alcătuit din 191 de aminoacizi cu două punți disulfidice și cu greutate moleculară de 22 000 de daltoni. Frația activă prezintă specificitate relativă, întrucât stimulează creșterea și la maimuță, câine și șobolan. Ea este măscată de o moleculă mai mare, diferită de la o specie la alta. Determinările radioimunologice au identificat de altfel două peptide imunoreactive în plasma umană: una cu greutate moleculară mare, de 45 000 de daltoni (*big growth hormone*), care ar îndeplini rol de prăhormon al creșterii, și alta cu greutate moleculară mică, de 22 000 de daltoni (*little growth hormone*), adevăratul hormon de creștere uman, format din 191 de aminoacizi.

Lobul anterior al hipofizei umane conține 5—6 mg de hormon somatotrop într-un tip de celule acidofile bogat granulate, ce prezintă 30—40% din celulele cromofile adenohipofizare. Acestea secretă până la 4 mg hormon în 24 de ore. Concentrația sa plasmatică este mai mare la copil decât la adult, atingând în timpul puseurilor de creștere valori de până la 300  $\mu$ g/litru. Deficitul secretor poate fi supleat cu hormon extras de la primate sau cu hormon de creștere produs de bacterii hibridate cu genă umană prin tehnica ADN recombinant.

**Acțiunile biologice** ale hormonului de creștere sunt multiple și generale, nelimitate la un anumit organ-țintă, ca în cazul celorlalți hormoni adenohipofizari. Ele sunt legate de specie și constau, în primul rând, în stimularea proceselor de creștere a oaselor, mușchilor, viscerelor, collagenului, țesutului conjunctiv și a celui adipos. La baza lor stau fenomene anabolizante de intensificare a sintezei proteice, dublate de activarea condro- și osteosintezei. Creșterea oaselor se datorește stimulării condrogenezei și calcificării, ca urmare a intensificării activității mitotice a cartilajelor de conjugare și depozitării calciului la nivelul osteoblastelor.

Un factor de sulfatare de origine hepatică, denumit somatomedină, este implicat în producerea efectelor de creștere a cartilajelor și oaselor de către hormonul somatotrop. Incorporarea sulfului radioactiv în condroitinsulfatul cartilajului de conjugare apare de trei ori mai intensă la animalul normal decât la cel hipofizectomizat. Paralel cu scăderea hor-

monului de creștere scade și somatomedina din sânge și invers în perioada creșterii pubertare.

**Somatomedina** este un peptid cu greutate moleculară de 7 000 de daltoni. Având structură asemănătoare proinsulinei, a fost denumită și factor insulenic de creștere. Stimularea creșterii se realizează prin intermediul unor receptori membranari cu sensibilitate parțială la insulină. De aici, efectele hipoglicemizante ale somatomedinei și dezvoltarea exagerată a țesuturilor moi în unele cazuri de insulinoame pancreatice. Prin intermediul somatomedinei hepatice, hormonul de creștere stimulează metabolismul cartilajului epifizar și dezvoltarea liniară a oaselor.

Sudarea liniei epifizare la adult, determinată de osificarea cartilajului de conjugare, întrerupe creșterea în lungime a oaselor. Excesul de hormon somatotrop la adultul cu epifizele sudate va duce la activarea osteosintezei în celelalte sectoare ale osului și la creșterea sa în grosime.

Dintre țesuturile moi, mușchii sunt deosebit de sensibili la hormonul de creștere. Masa musculară crește paralel cu excreția de creatină, manifestând o rezistență deosebită la efectele metabolice ale insulinei. De altfel, hormonul de creștere se comportă ca un veritabil antagonist fiziologic al insulinei la nivelul mușchilor și țesutului adipos.

Rinichii prezintă, de asemenea, o sensibilitate remarcabilă față de hormonul de creștere. La animalul hipofizectomizat, ei apar mici și cu deficite funcționale atât pe linia filtrării glomerulare, cât și a excreției tubulare. Hipertrofia compensatoare a rinichiului restant de la animalul nefrectomizat unilateral nu se produce în lipsa hormonului de creștere, sugerând rolul acestuia în fenomenele de adaptare renală. Creșteri similare au fost puse în evidență la nivelul ficatului, pancreasului și celorlalte viscere, excepție făcând doar creierul. Îngroșarea pielii și dezvoltarea exagerată a collagenului pot apărea, de asemenea, în prezența hormonului de creștere în exces.

**Efecte metabolice:** efectele stimulatorie ale creșterii somatice se datoresc activării proceselor metabolice de sinteză proteică pe seama consumului mărit de aminoacizi și a balanței pozitive a azotului și fosforului. Hormonul de creștere stimulează transportul activ de aminoacizi, captarea și utilizarea lor la sinteza de proteine, mai ales în mușchi. Predominanța reacțiilor de sinteză asupra celor catabolice explică bilanțul azotat pozitiv și apariția de proteine nou-formate la nivel ribozomal, chiar după administrare de actinomicină D (inhibitor al sintezei proteice). Fenomenul se datorește stimulării proceselor de decodare și transcripție din nucleu și formării crescute de ARN, care, la rândul său, asigură sinteza mărită de proteine. În plus, hormonul de creștere inhibă degradarea proteinelor și utilizarea lor ca sursă de energie. Aceasta este furnizată de consumul exagerat de acizi grași liberi, mobilizați din țesutul adipos de rezervă. Favorizând mobilizarea și utilizarea lipidelor în scop energetic, hormonul somatotrop realizează un regim de cruțare a proteinelor și glucidelor.

Creșterea proteinelor tisulare sub influența efectelor anabolizante ale hormonului se însoțește de scăderea lipidelor, ale căror mobilizare și con-

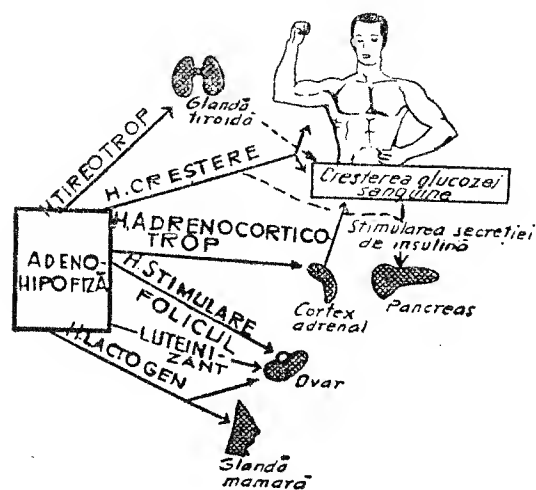


Fig. 399. Efectele hiperglicemizante ale hormonului somatotrop corelate cu celelalte funcții metabolice ale hormonilor adenohipofizari.

versiune în acizi grași duce prin beta-oxidare la transformarea lor în acetil CoA, în vederea utilizării ca principală sursă de energie. În același timp, somatotropul limitează sinteza de trigliceride din glucoză, accelerând degradarea grăsimilor. Ca urmare a consumului crescut de acizi grași, câtuș respirator scade, iar producerea acizilor acetoacetic și beta-hidroxibutiric se intensifică, predispunând la acumulare de corpi cetoni.

În afara efectelor anabolizante și cetogene, hormonul de creștere exercită cel puțin trei acțiuni asupra metabolismului hidrocarbonat. Acestea sunt: scăderea consumului de glucoză, creșterea depozitării sub formă de glicogen și inhibarea captării sale de către celulă pentru a fi degradată. În lipsa unui consum celular normal, concentrația glucozei din sânge crește cu 50—100%. Pe această bază s-au atribuit hormonului somatotrop proprietăți diabetogene.

Acțiunea sa hiperglicemizantă (fig. 399) agravează diabetul pancreatic experimental, care, la rândul său, se ameliorează după hipofizectomie. Houssay și colab. (1936) au semnalat printre primii că ablația hipofizei reduce considerabil hiperglicemia la animalele diabetice. În timp ce hipofizectomia crește sensibilitatea la insulină, hormonul somatotrop o scade, datorită antagonizării efectelor acesteia asupra captării și utilizării glucozei la nivel celular.

Problema relațiilor dintre hormonul de creștere și insulină este mai complexă, deoarece creșterea apare stimulată numai în prezența insulinei. La animalul pancreatectomizat, hormonul de creștere fiind inactiv, s-a presupus că acțiunile sale ar fi mediate de insulină. În realitate, este vorba de o acțiune directă, care interferează cu receptorii și efectele colulare ale insulinei, realizând reducerea consumului de glucoză, conco-

mitent cu pătrunderea aminoacizilor în celulă. Acțiunea directă a hormonului de creștere a fost evidențiată atât *in vivo*, cât și *in vitro*. Dacă se blochează insulina cu anticorpi antiinsulinici, hormonul somatotrop continuă să intensifice pătrunderea acizilor aminați în celulă.

Între efectul anabolizant proteic și cel diabetogen glucidic pare să existe o adevărată balansare, care face ca primul să predomină în perioada de creștere, iar cel de al doilea, la adult. De altfel, testarea biologică a hormonului are la bază proprietățile sale de a stimula creșterea șobolanilor infantili hipofizectomizați sau grosimea cartilajului lor de conjugare la nivelul tibiei.

Variațiile secreției de hormon de creștere: testările biologice fiind înlocuite în ultimele decenii cu dozări radioimunologice, s-a putut preciza concentrația plasmatică a hormonului de creștere la diferite vârste, atât în condiții normale, cât și patologice. În plasma nou-născutului se găsesc 18—20 ng/ml, în timp ce la adult valorile medii oscilează în jurul a 0,5—2 ng/ml. Creșterile de peste 3 ng/ml la adult sunt patologice și se însoțesc de manifestări clinice și metabolice de tip acromegalic. Creșteri fiziologice apar în timpul somnului, mai ales în fazele 3 și 4 de somn profund evidențiate electroencefalografic.

Variații în același sens produc stările febrile, stresul de diferite cauze și efortul fizic de performanță. Hipertrofia musculaturii scheletice și cardiace la sportivi se realizează cu participarea hormonului somatotrop. Animalele hipofizectomizate nu prezintă hipertrofie cardiacă compensatoare de efort.

Reglarea secreției de hormon de creștere este insuficient cunoscută. Absența unei glande sau organ-țintă face posibilă intervenția mai multor factori nervoși și umorali. O primă informație autoreglatoare o constituie însăși concentrația plasmatică a hormonului de creștere. Prin reacții de *feed-back* scurt, pozitiv sau negativ, aceasta determină stimularea sau inhibarea secreției hipofizare de somatotrop. Ca factori stimulanți nespecifici intervin hipoglicemia, aminoacidemia și hormonii tiroidieni, care acționează sinergic cu STH asupra creșterii somatice.

Atât hipoglicemia insulinică, cât și cea de foame stimulează secreția de hormon somatotrop. Din contră, hiperglicemia determină o scădere promptă a concentrației sale plasmatică. Dintre aminoacizi, arginina este cea mai eficientă și perfuzia cu acest acid aminat se folosește în clinica umană pentru explorarea funcțională a secreției hipofizare de STH.

Contrar hormonilor tiroidieni, estrogenii inhibă secreția hormonului de creștere. Agresiunile nociceptive și stresul în general determină hipersecreție nu numai de ACTH, ci și de STH, prin mecanismul excitării nespecifice a complexului hipotalamo-hipofizar. Leziunile distructive de la nivelul ariei supraoptice, nucleului ventro-median și al jumătății anterioare a eminentei mediane produc o scădere marcată a secreției de hormon somatotrop, demonstrând dependența acesteia de hipotalamus. Extractele de țesut hipotalamic stimulează secreția hormonului de creștere atât *in vivo*, cât și *in vitro*, datorită unui principiu activ, denumit

factor de eliberare (*releasing factor*) a STH, sau somatoliberină, menționat deja ca neurohormon hipofizotrop hipotalamic.

În 1973, Guillemin și colab. au izolat o altă fracție peptidică din hipotalamus, denumită somatostatin, care exercită efecte inhibitoare asupra secreției de STH. Contrar somatoliberinei, somatostatina împiedică descărcarea de somatotrop indusă de hipoglicemie. El acționează în sens inhibitor și asupra secreției de insulină și glucagon din pancreas. Semnificația fiziologică a acestor acțiuni periferice este insuficient cunoscută. În afara sursei hipotalamice, există și o secreție gastrică și una intestinală de somatostatin, cu rol deprimant asupra eliberării de gastrină, pepsină, secretină etc. După Guillemin, somatostatina face parte din categoria ciberninelor larg distribuite în organism, pentru a modula acțiunea hormonilor la nivelul organelor-țintă.

La rândul lor, mediatorii chimici — dopamina, noradrenalina și serotonină — cresc secreția de hormon somatotrop ca urmare fie a stimulării factorului hipotalamic de eliberare, fie a inhibării somatostatinei. Cert este că reglarea secreției hormonului de creștere este asigurată pe căi neuro-umorale multiple — centrale și periferice.

### 13.1.3.3. Hormonul adrenocorticotrop

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH, corticotrofina sau corticostimulina) controlează dezvoltarea și secreția hormonală corticosuprarenală. Izolat în 1943 de Li, Sayers și colab. din hipofizele de oaie și porc, activitatea sa a fost apreciată inițial în funcție de stimularea creșterii țesutului glandular suprarenal. În 1948, Sayers a observat depleția acidului ascorbic adrenal după administrare de ACTH, proporțională cu doza, propunând fenomenul ca metodă de determinare a activității sale hormonale. În 1954, Bell a stabilit structura chimică a ACTH, iar în 1963, Li i-a realizat sinteza.

Din punct de vedere chimic, ACTH este constituit dintr-un lanț polipeptidic, format din 39 de aminoacizi. Mici diferențe legate de specie pot apărea în secvența aminoacizilor din pozițiile 25—33. Acestea nu afectează însă acțiunile hormonului, care depind în ultimă instanță de secvența primilor 24 de aminoacizi. Dintre aceștia, aminoacizii 1—17 sunt indispensabili efectelor hormonale, heptadecapeptidul respectiv fiind de fapt cel mai activ. Primii 13 aminoacizi ai ACTH, regăsindu-se în structura MSH, justifică efectele comune de hiperpigmentare a tegumentelor. Deși este un polipeptid cu greutate moleculară sub 5 000 de daltoni (4 567), ACTH posedă proprietăți antigenice, generatoare de anticorpi specifici.

Sinteza ACTH are loc în celulele bazofile adenohipofizare prevăzute cu mici granulații colorate în roșu, dintr-un precursor cu greutate moleculară de 31 000 de daltoni, denumit proopiomelanocortin. Acesta conține secvențe ale altor peptide hormonale, cum sunt beta-lipotropina, beta-endorfina și hormonul melanocitostimulator. Biosinteza acestora este prezentată în figura 400.

#### PRECURSOR COMUN - PROOPIOMELANOCORTIN

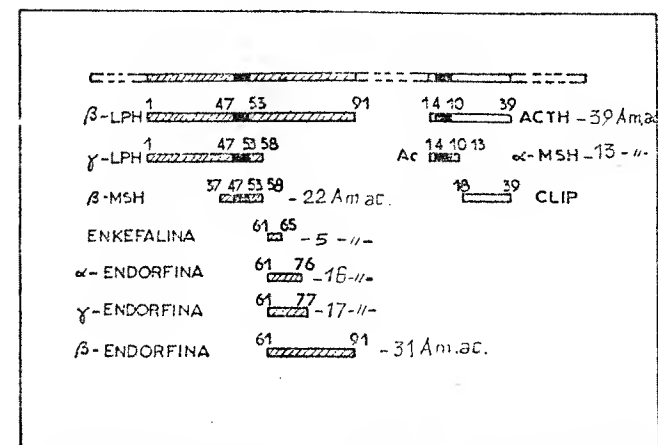


Fig. 400. Originea comună a ACTH, MSH și a peptidelor opioide (după Bertagna și Girard, 1978).

Adenohipofiza umană conține aproximativ 250—400  $\mu$ g de ACTH, suficiente pentru aproape o lună în condiții bazale de viață. Debitul secreției de ACTH variază în limite largi, după cum este vorba de secreția de fond sau de necesitate. Însăși secreția bazală prezintă variații diurne, influențate profund de suprasolicitățile din timpul stărilor de stres. În absența stresului, concentrația plasmatică a ACTH variază de la mai puțin de 10 pg/ml seara, la 20—100 pg/ml dimineața la ora 6. În condiții de stres, conținutul în ACTH al plasmiei poate atinge 200—300 pg/ml sau chiar mai mult. Atât secreția de fond, cât și cea de necesitate a ACTH au fost stabilite cu ajutorul testului Sayers (depleția acidului ascorbic) sau al determinărilor radioimunologice, folosindu-se un antiser specific. O altă modalitate privește debitul hormonilor corticosteroizi din sângele venos suprarenal.

Concentrația plasmatică a ACTH este rezultatul echilibrului dinamic dintre intensitatea proceselor de secreție și cele de inactivare. La om, ACTH dispăre rapid din sânge, având o perioadă de înjumătățire de 10—18 minute. Răspunsul cortexului suprarenal dispăre mai lent, în aproximativ o oră. În lipsa ACTH hipofizar, glandele corticosuprenale se atrofiază.

Proprietățile biologice ale ACTH sunt primare și secundare. Cele primare aparțin hormonului însuși și constau în stimularea zonei fasciculate a glandei corticosuprenale, secretoare de glucocorticoizi (cortizol și corticosteron). Sub influența ACTH, secreția acestora crește rapid și proporțional cu doza, în intervalul scurt de 7—8 minute. Paralel cu activarea sintezei și secreției de glucocorticoizi, ACTH stimulează zona



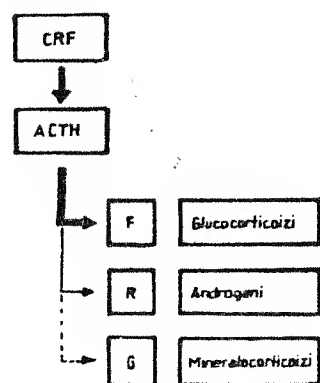


Fig. 401. Influența ACTH asupra zonelor: fasciculată (F), reticulată (R) și glomerulată (G) ale corticoadrenalei.

reticulată și, în mai mică măsură, chiar zona glomerulată a corticoadrenalelor (fig. 401).

La animalul hipofizectomizat, cu capsulele suprarenale atrofiate, ACTH restabilește greutatea glandei și aspectul normal al zonelor fasciculată și reticulată. Hipersecreția de glucocorticoizi se însoțește de scăderea acidului ascorbic și colesterolului corticoadrenal, implicat în sinteza hormonilor respectivi.

Referitor la mecanismul intim de acțiune, se admite că efectele stimulatoare ale ACTH asupra secreției corticoadrenale sunt mediate de cAMP. În favoarea acestui punct de vedere pledează faptul că adaosul de ACTH la cupe de țesut suprarenal incubate *in vitro* crește conținutul acestora în cAMP, care, la rândul său, stimulează steroidogeneza. Mai exact, ACTH activează transformarea colesterolului în pregnenolon, ca

primă etapă a biosintezei glucocorticoizilor, cu participarea cAMP.

Proprietățile secundare ale ACTH se datoresc efectelor metabolice ale hormonilor glucocorticoizi, care vor fi menționate la capitolul respectiv. În esență este vorba de activarea metabolismelor glucidic, proteic și lipidic.

Ca acțiuni extracorticoadrenale figurează efectele lipolitice, melanotrope și aldosteronoeliberatoare slabe, asigurând doar 30% din secreția de fond a mineralocorticoizilor.

Dacă acțiunea lipolitică trebuie admisă cu rezervă, întrucât adenohipofiza de oaie conține un hormon peptidic cu structură similară ACTH și proprietăți lipolitice (Li și Chétien, 1967), activitatea sa melanotropă apare evidentă în insuficiența corticoadrenală în care pielea prezintă pigmentația caracteristică bronzată (boala Addison). Această se datorește fie excesului de ACTH circulant prevăzut cu proprietățile melanocitostimulatoare, fie formării unui produs intermediar de inactivare similar cu MSH.

Reglarea secreției de ACTH se realizează pe cale umorală și neuro-reflexă centrală. Principalul factor umoral îl constituie concentrația sanguină a hormonilor glucocorticoizi, reprezentată la om îndeosebi de cortizol. Sub influența acestuia, secreția de ACTH scade, realizând un veritabil mecanism de *feed-back* negativ, și invers, crește în absența glucocorticoizilor din circulație. Administrarea de extracte corticoadrenale sau de cortizol provoacă de altfel atrofia zonei corticale a suprarenalelor, similară cu cea observată după hipofizectomie. Hipertrofia compensatoare a corticoadrenalei restante după suprarenalectomie unilaterală nu apare la animalul hipofizectomizat sau tratat cu cortizol.

Inhibarea biosintezei glucocorticoizilor suprarenali cu metopironă, care blochează 11- $\beta$ -hidroxilaza, este, din contră, urmată de creșterea secreției de ACTH, ca urmare a deficitului de cortizol circulant. Testul cu metopironă se folosește în clinica umană pentru explorarea secreției de ACTH și a funcției axului hipofizo-suprarenal în general.

S-a dovedit astfel că sinteza și eliberarea ACTH hipofizar depind de concentrația glucocorticoizilor din plasmă (corticoșteron și mai ales cortizol). Reglarea secreției de ACTH de către produșii eliberați de o glandă periferică se realizează prin *feed-back* lung, în timp ce autoreglarea asigurată de ACTH circulant este consecința relației de tip *feed-back* scurt. Prima modalitate deține un loc mult mai important decât cea de a doua. În afara acestor informații umorale specifice, un rol deosebit revine factorilor nervoși nespecfici de origine extero- și interoceptivă. Aceștia sunt foarte numeroși și polimorfi, începând cu variațiile termice (cald, frig), traumatismele și hemoragiile și sfârșind cu efortul, anoxia, infecțiile sau stările psiho-emotionale. Ansamblul stimulilor nociceptivi nespecfici generatori de reacții neurohormonale complexe de adaptare și apărare poartă denumirea generică de stres.

Informațiile stresante nespecifice determină stimularea corticoadrenalei cu participarea obligatorie a ACTH hipofizar. Veriga hipofizo-corticoadrenală este indispensabilă reacțiilor de apărare contra factorilor de agresiune nervoasă și umorală, cunoscute sub numele de sindrom general de adaptare, descris de Selye (1936).

Mecanismul de stimulare a secreției de ACTH în stres este independent de reacțiile de *feed-back* specific dintre cortizol și ACTH. Descărcările de ACTH în stres, fiind de necesitate, sunt imediate și se manifestă înainte de a se fi produs scăderea glucocorticoizilor circulanți.

În ceea ce privește locul de recepție și transmitere a informațiilor stresante la celulele corticotrope adenohipofizare, acesta diferă în funcție de natura umorală sau nervoasă a stimulilor. În cazul stimulilor umorali, acțiunea se exercită direct asupra teritoriului glandular hipofizar. Ca exemplu se poate da influența inhibitoare a excesului de cortizol circulant (fig. 402). În sprijinul acțiunii directe pledează continuarea secreției bazale de ACTH în condițiile adenohipofizei transplantate sau cu tija infundibulară secționată. Sensibilitatea hipofizei „izolate” față de cortizolul circulant, deși persistă, este insuficientă pentru a asigura nevoile variabile de ACTH și glucocorticoizi ale organismului.

De aceea, reglarea directă este dublată de o componentă neuro-umorală indirectă, de origine hipotalamică. În timp ce excitarea electrică a planșei ventriculului III provoacă efecte similare celor din stres; distrugerea electrolitică a acestuia nu mai este urmată de binecunoscuta activare a complexului hipofizo-corticoadrenal după un stimul nociceptiv. Pe această bază s-a emis presupunerea că stimularea secreției de ACTH se realizează cu participarea hipotalamusului. Acesta îndeplinește atât rol de zonă receptoare pentru glucocorticoizi circulanți, cât și de convergență și integrare a aferențelor senzoriale din întregul

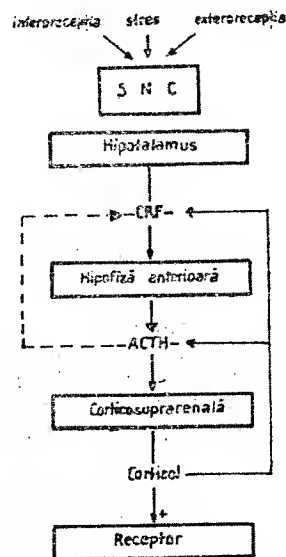


Fig. 402. Influențe centrale și periferice asupra secreției de ACTH.

organism. Prin intermediul eminentei mediane și al circulației portale de la nivelul tijeii infundibulare, hipotalamusul participă la reglarea neuro-umorală a secreției de ACTH.

Implantarea cortizonului sau a altui steroid, ca dexametazonul, în eminentea mediană produce la șobolan atrofia cortexului suprarenal prin mecanismul inhibării secreției de ACTH.

Saffran și Schally (1955) au precizat că asupra secreției hipofizare de ACTH controlul hipotalamic se face pe cale sanguină cu ajutorul unui factor de eliberare a corticotrofinei, denumit corticoliberină (CRF sau corticotrophin releasing factor), secretat de eminentea mediană. Aceasta este un neurohormon, cu structură peptidică, a cărui secreție apare stimulată atât pe cale nervoasă, cât și umorală. În timp ce lipsa glucocorticoizilor circulanți activează secreția de CRF, excesul lor în plasmă o inhibă. Blocând sinteza și secreția de CRF de către neuronii eminentei mediane, dozele mari de cortizol împiedică secreția de ACTH în stres (fig. 403).

Rezumând, se poate spune deci că reglarea secreției de ACTH se realizează prin reacții de *feed-back* negativ sau pozitiv pe cale directă hipofizară și indirectă hipotalamică, cu participarea CRF eliberat de la nivelul eminentei mediane.

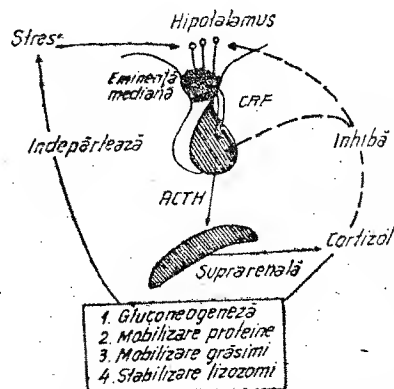


Fig. 403. Influența stresului asupra complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal.

#### 13.1.3.4. Hormonul tireotrop

Hormonul tireotrop (tireostimulina, TSH) a fost izolat în 1930, aproape simultan de Aron în Franța și Loeb în S.U.A. Sinteza și secreția sa se produc în celulele adenohipofizare cromofile de talie mică, prevăzute cu granulații bazofile. Diferențierea lor are loc târziu la fătusul uman, de abia în luna a VI-a de gestație. La adult, hipofiza conține aproximativ 300  $\mu\text{g}$  de TSH. În plasmă se găsesc valori bazale medii de 1—2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , ce pot crește de 50 de ori și mai mult, în cazul secreției de necesitate sau chiar al insuficienței tiroidiene.

Dozarea TSH hipofizar se poate face fie biologic, în funcție de creșterea ponderală a țesutului tiroidian, fixarea iodului plasmatic sau eliberarea iodului hormonal, fie radioimunologic, cu ajutorul unui antiser specific.

Din punct de vedere chimic, TSH este o glicoproteină cu greutate moleculară de 25 000 de daltoni, prevăzută cu proprietăți antigenice. În structura sa intră două subunități inegale, din care una se aseamănă cu LH.

Rolul fiziologic al TSH constă în stimularea sintezei și secreției de hormoni tiroidieni. Efectele sale primare asigură dezvoltarea și funcția secretorie a glandei tiroide. La acestea se adaugă acțiunile secundare produse de hormoni tiroidieni, lansați în circulație sub influența tireostimulinei hipofizare. Hipersecreția de TSH determină hipertrofia glandei tiroide (gușă), iar lipsa sa este urmată de atrofia glandulară.

Administrarea de TSH la animalul normal sau hipofizectomizat determină:

- creșterea debitului sanguin, a consumului de oxigen și glucozei în tiroidă;

- hiperplazia tiroidei, obiectivată prin creșterea de volum și în greutate a glandei și modificările histologice ale celulelor și veziculelor tiroidiene;

- hiperplazia tiroidei, obiectivată prin creșterea de volum și în greutate a glandei și modificările histologice ale celulelor și veziculelor tiroidiene;

Iodul deținând un rol capital în fiziologia glandei tiroide, TSH crește în primul rând concentrația acestuia în coloidul vezicular de la 25 până la 350 de ori. Intensificarea procesului de concentrare se datorește activării pompei membranare de iod.

Cea de a doua acțiune a TSH privește proteoliza tireoglobulinei din coloidul vezicular, în vederea eliberării de tirozină. În continuare este stimulată sinteza de tiroxină prin iodarea succesivă a tirozinei și eliberarea hormonilor tiroidieni din coloidul vezicular.

Între diferitele efecte ale TSH există un decalaj, reprezentat mai întâi de stimularea secreției și apoi a iodocaptării și sintezei hormonale. În timp ce secreția de hormoni tiroidieni apare precoce, atingând valori maxime în primele 2—3 ore de la administrarea TSH, captarea iodului crește de abia în următoarele 24 de ore.

În afara acestor efecte tiroidiene, TSH posedă și o acțiune extratiroidiană, care se exercită asupra țesutului adipos în sens lipolitic, în vederea eliberării de acizi grași liberi.

Atât efectele tiroidiene, cât și acțiunea lipolitică sunt consecința activării adenilat ciclazei membranare și formării de cAMP, ca mesager biochimic la nivel intracelular. Prin intermediul acestuia, TSH își continuă acțiunea, deși este inactivat în 30—40 de minute.

Activitatea TSH hipofizar este dublată mai ales la hipertiroidieni de cea a LATS (factor stimulator tiroidian cu acțiune de lungă durată). Acesta are origine extrahipofizară probabil limfocitară, întrucât se găsește în sângele animalelor hipofizectomizate. La om prezintă mai mult interes fiziopatologic decât fiziologic, sugerând posibilitatea unor hipertiroidii de cauză extrahipofizară.

Reglarea secreției de TSH se realizează pe cale neuro-umorală prin aceleași relații de *feed-back* negativ și pozitiv, cu participarea, de data aceasta, a hormonilor tiroidieni.

Excesul de tiroxină sau triiodotironină în circulație determină inhibarea secreției de TSH, iar deficitul secretor de hormoni tiroidieni provoacă creșterea eliberării de tireostimulină hipofizară. Pe plan histologic, administrarea prelungită de tiroxină, reducând secreția de TSH hipofizar, realizează aspectul tiroidian de repaus. La rândul său, tiroidectomia este urmată de hipertrofia și hiperplazia celulelor tireotrope adenohipofizare, însoțită de creșterea TSH sanguin. La subiecții supuși unui regim carentat în iod, tiroida se hipertrofiază compensator în lipsa materiei prime indispensabile sintezei de hormoni tiroidieni, ducând la apariția gușii cu hipersecreție de TSH. Aceste fapte de observație clinico-experimentală demonstrează că sinteza și secreția de TSH depind într-adevăr de concentrația plasmatică a hormonilor tiroidieni.

În afara informațiilor specifice tiroidiene, secreția de TSH este reglată de numeroși alți factori nespecifici, atât extero-, cât și interoceptivi. Ca exemple pot fi date variațiile de temperatură, agresiunile nociceptive, stările psiho-emoționale, diversele etape ale vieții genitale etc. Participarea tiroidiană la lupta contra frigului, de exemplu, este cunoscută. Stimularea glandei tiroide produsă de frig sau alt factor de stres nu mai apare la animalul hipofizectomizat, datorită suprimării secreției de TSH hipofizar. Creșterea glandei tiroide în timpul ovulației se datorește, de asemenea, descărcărilor mai mari de TSH, paralel cu hipersecreția de LH. La baza acestor variații ale secreției de TSH stă nu numai sensibilitatea deosebită a celulelor tireotrope adenohipofizare, ci și prezența unor receptori hipotalamici. Excitarea electrică a unor puncte din hipotalamusul anterior provoacă creșterea descărcărilor de TSH din hipofiză și fenomene de activare tiroidiană, în timp ce distrugerea lor prin electroliză produce reacții hipofizo-tiroidiene inverse.

Zona hipofizotropă hipotalamică care controlează secreția de TSH găsindu-se în imediata vecinătate a celei de reglare și control al ACTH, informațiile umorale și nervoase (intero- și exteroceptive) care ajung la acest nivel antrenează secreția ambilor hormoni hipofizari la reacțiile de

adaptare și apărare contra diverșilor factori de stres. Ca și pentru ACTH, legăturile între hipotalamus și hipofiza anterioară sunt asigurate pe cale umorală.

Factorul neuro-hormonal hipotalamic cu rol trofic și secretor asupra celulelor tireotrope hipofizare a fost denumit tireoliberină, sau TRF (*thyreotrop releasing factor*).

Folosind aproximativ 200 000 de hipotalamusuri de oaie, Guillemin și colab. (1969) au izbutit să izoleze câteva miligrame de TRF, în vederea stabilirii structurii sale chimice. În prezent se știe că TRF este un tripeptid format din acid piroglutamic, histidină și prolină. Sinteza sa a dus la introducerea testului de explorare a funcției tireotrope hipofizare cu TRF. După 200 μg de neurohormon, secreția de TSH crește, în funcție de capacitatea secretoare normală sau alterată a hipofizei anterioare.

Reglarea și adaptarea secreției de TSH se realizează, deci, pe cale dublă nervoasă și umorală, atât prin acțiune directă (hipofizară) și indirectă (hipotalamică) a hormonilor tiroidieni, cât și prin mecanismul neuro-reflex al stimulării complexului hipotalamo-hipofizar.

### 13.1.3.5. Hormonii gonadotropi

Hormonii gonadotropi, descoperiți de Ascheim și Zondek în 1925, au fost discutați de la început prin prisma existenței a două fracții active atât la bărbat, cât și la femeie.

Dualitatea structurală și funcțională a celulelor gonadotrope hipofizare asigură atât dezvoltarea organelor genitale masculine și feminine, cât și apariția caracterelor sexuale secundare.

La femeie, prima fracție favorizează dezvoltarea și maturarea foli-culului ovarian, iar cea de a doua este responsabilă de ruptura și transformarea sa în corpul galben. La bărbat, dualitatea secretoare a hipofizei controlează spermatogeneza, pe de o parte, și maturarea glandei intersti-tiale, pe de alta.

Cele două fracții sunt hormonul foliculostimulant (FSH, foliculo-stimulina) și hormonul luteinizant (LH), sau hormonul de stimulare a celulelor interstițiale (ICSH).

Activitatea secretorie de gonadotrofine a celulelor bazofile hipofizare începe la 8—9 ani și devine maximă la 13—14 ani, odată cu instalarea pubertății. La animale, aceasta este intermitentă, atingând valori maxime în perioada rutului și minime sau nedozabile în afara lui.

La om, secreția de gonadotrofine apare continuă în cazul bărbatului și variabilă la femeie în funcție de fazele ciclului estral, de la pubertate și până la instalarea menopauzei.

Din punct de vedere chimic, gonadotrofinele hipofizare au structură glicoproteică, cu greutate moleculară diferită de 30 000 pentru FSH și de 26 000 în cazul LH.

Dozarea activității lor se poate face cu metode biologice în funcție de creșterea ovarului, testiculului sau prostatei la animalul hipofizec-tomizat, ori radioimunologic, folosind după caz fie ser anti-FSH, fie ser

anti-LH. Conținutul hipofizei în gonadotrofine este sensibil egal la bărbat și la femeie și nu depășește câteva zeci de micrograme. Concentrația plasmatică a acestora prezintă mari variații, mai ales la femeie în timpul ciclului estral.

**Proprietățile biologice** ale FSH și LH constau în acțiunea sinergică asupra gonadelor femele și masculine, prevăzute cu receptori specifici pentru cei doi hormoni hipofizari. Sinergia funcțională realizată diferă în funcție de sex.

a) La femeie, FSH stimulează creșterea ovarului în greutate, dublată de dezvoltarea și maturarea foliculară. Aceasta are loc lunar în prima parte a ciclului și constă în dezvoltarea de regulă a unui singur folicul, constituit din ovul, cavitate centrală și lichid folicular. Excesul de FSH poate induce maturarea a doi sau mai mulți foliculi, predispunând la superfetație în caz de fecundare. FSH nu este însă suficient pentru a duce maturarea la termen și a realiza ruptura foliculului matur, denumită ovulație. Ponta ovulară necesită participarea ambelor gonadostimuline hipofizare. Inversarea raportului FSH/LH în favoarea celui din urmă contribuie la producerea ovulației în ziua a 14-a a ciclului estral și la transformarea celulelor tecale din jurul craterului folicular restant în corp galben secretor de progesteron. La rândul său, LH nu acționează decât asupra ovarului în prealabil pregătit de FSH. Animalele imunizate contra FSH nu sunt capabile de maturare și ovulație în prezența anticorpilor anti-FSH. În lipsa FSH, acțiunea LH apare limitată la celulele interstițiale ale ovarului, similare cu celulele Leydig din testicul, secretoare de hormoni androgeni.

La femela hipofizectomizată, administrarea de FSH determină maturarea incompletă a foliculului ovarian. Acesta nu secretă estrogeni și nici nu prezintă fenomenul de ovulație. Adăosul de LH finalizează cele două procese foliculare, ca urmare a acțiunii sinergice cu FSH asupra foliculului în curs de maturare.

În afara acestor acțiuni primare de la nivelul ovarului, reprezentate de maturarea lunară a unui folicul, expulzia și transformarea sa în corp galben, gonadotrofinele hipofizare provoacă o serie de modificări ale mucoasei uterine și vaginale determinate de hormonii ovarieni (estrogeni și progesteron).

Ansamblul acestor modificări utero-vaginale constituie ciclul estral, produs de fenomenele secretoare ciclice ovariene, guvernate la rândul lor de cele două gonadostimuline hipofizare. În timpul unui ciclu estral lunar, concentrația sanguină a FSH atinge valori maxime de 10—15 mU/ml în primele 14 zile, pentru a scădea considerabil în faza a doua a ciclului. În schimb, LH crește de la 2—5 mU/ml la începutul ciclului, la 60—80 mU/ml în timpul ovulației și ulterior, în faza a doua a acestuia.

b) La bărbat, FSH crește volumul testicular ca urmare a stimulării procesului de dezvoltare a tubilor seminiferi. Primele stadii ale spermatogenezei sunt activate, fără afectarea numărului de spermatogonii, care necesită și participarea hormonilor testiculari. Aceștia acționează sinergic cu FSH asupra celulelor Sertoli, activând spermatogeneza finală

și formarea de spermatozoizi. Spre deosebire de FSH, care activează numai linia seminală, LH stimulează îndeosebi celulele testiculare interstițiale (celulele Leydig), secretoare de androgeni. Pentru acest motiv, LH se mai numește și ICSH (*interstitial cell stimulating hormone* — hormonul stimulator al celulelor interstițiale). Prin acțiunea indirectă a hormonilor androgeni, ICSH hipofizar stimulează dezvoltarea organelor genitale masculine și caracterele sexuale secundare. În prezența FSH, acesta desăvârșește spermatogeneza, favorizând formarea spermatozoizilor la animalul hipofizectomizat.

**Reglarea secreției de gonadotrofine hipofizare** este mai complexă decât a celorlalți hormoni adenohipofizari, datorită particularităților morfo-funcționale ale gonadelor masculine și feminine. La bărbat, capacitatea de reproducere este continuă de la pubertate până la declinul lent al perioadei de senescență. La femeie, din contră, activitatea genitală se caracterizează prin succesiunea regulată a ciclurilor ovariene de la pubertate până la menopauză, dublate de modificări uterine corespunzătoare și întrerupte numai în caz de gestație.

Aceste particularități fac necesară intervenția, mai ales la femeie, a unor mecanisme nervoase și umorale fine în procesul de autoreglare a secreției variabile de FSH, pe de o parte, și LH, pe de alta.

Primul și cel mai important factor de reglare și control al secreției de gonadotrofine hipofizare este reprezentat de hormonii secretați de glandele sexuale. Lipsa lor din circulație la animalele castrate determină creșterea conținutului în FSH și LH al adenohipofizei atât la femelă, cât și la mascul. Această creștere se însoțește de hipersecreția și concentrații plasmatice ridicate atât de FSH, cât și de LH. De altfel, odată cu instalarea menopauzei la femeie și întreruperea secreției ovariene, plasma și urina prezintă valori mai mari de gonadotrofine.

Excesul de hormoni ovarieni sau testiculari provoacă efecte inverse, de frenare a secreției de gonadostimuline hipofizare. Tratamentul cronic cu estrogeni reduce conținutul plasmei în cele două gonadotrofine atât la femeie, cât și la bărbat. Progesteronul, deși acționează în același sens, inhibă mai ales secreția de LH. Testosteronul, de asemenea, reduce mai mult secreția de LH decât de FSH.

Ca și în cazul celorlalte stimuline hipofizare, concentrația plasmatică a hormonilor secretați de glandele-țintă (ovare sau testicul) controlează secreția de gonadotrofine prin reacții de *feed-back*, negativ și pozitiv. Variațiile estrogenilor, progesteronului și testosteronului din sânge constituie informația care induce creșterea sau scăderea secreției de gonadostimuline hipofizare.

În afara factorilor hormonal menționați, alte informații din mediul intern și extern concură la asigurarea caracterului adaptativ al secreției de FSH și LH.

Dintre acestea fac parte lumina, stimulii exteroceptivi mecanici, mirosul, temperatura, deficitul alimentare și factorii psihici. Lumina, de exemplu, este unul din principalii factori externi care imprimă la

păsări caracterul sezonier al ovulației, ca urmare a secreției crescute de FSH.

La om, influența luminii este minoră. Singurul fapt demn de semnalat pare a fi vârsta medie a pubertății, mai joasă la populația din zonele tropicale însoțite decât la cea din țările nordice. La rândul lor, stimulii exteroceptivi mecanici, cu punct de plecare de la nivelul mucoasei vulvo-vaginale, produc descărcare de LH și ovulație la iepuroaică și pisică. Nu este exclus ca un astfel de mecanism să favorizeze ovulația și la femeie în cursul sau în urma contactului sexual.

Olfacția contribuie, de asemenea, la reglarea secreției de gonadotrofine hipofizare în scara animală. La unele mamifere, femela în estru emite un miros caracteristic care atrage masculul.

Dintre factorii ambianți, temperatura joasă, captivitatea și stresurile psihice negative influențează substanțial secreția hipofizară de gonadostimuline și, prin intermediul acestora, funcția de reproducere.

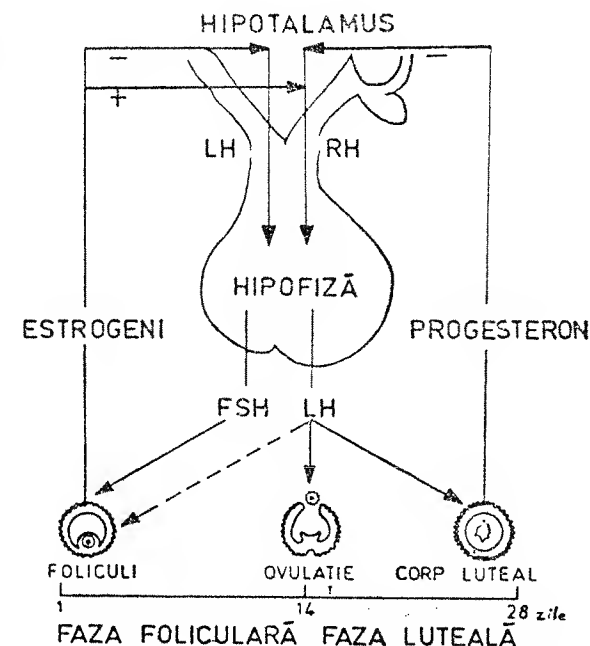
Recepția diverselor informații nervoase și umorale are loc la nivelul hipotalamusului, care, după cum se știe, îndeplinește rolul unei veritabile mase de comandă asupra secreției hipofizare. Receptivitatea hipotalamică variază în funcție de impregnarea cu hormoni sexuali. Activitatea electrică a hipotalamusului anterior este profund modificată de hormonii estrogeni. Proportia de neuroni activați de un stimul olfactiv se dublează la șobolancă în timpul perioadei estrale. Dacă secreția bazală de gonadotrofine este sub controlul hipotalamusului mijlociu, cea de necesitate depinde de integritatea morfo-chimică a ariilor supra- și suboptice din hipotalamusul anterior. Prima acționează în sens activator asupra secreției bazale, iar cea de a doua exercită efecte inhibitoare.

Controlul hipotalamic al secreției de gonadotrofine hipofizare se realizează cu ajutorul unui factor neurohormonal de eliberare a FSH și LH, denumit gonadoliberină, sintetizat la nivelul eminentei mediane. Plecând de la faptul că extractele hipotalamice provoacă descărcare de FSH și LH, Schally și colab. (1971) au izolat din 165 000 de hipotalamuri de porc un decapeptid care, injectat în carotidă, provoacă eliberare de gonadotrofine hipofizare.

Peptidul respectiv, stimulând sinteza și secreția ambelor gonadotrofine atât *in vitro*, cât și *in vivo*, se utilizează în practica clinică la explorarea funcțională a complexului hipotalamo-hipofizo-gonadal. Răspunsul secretor predominant de FSH sau LH depinde de „prepararea” adenohipofizei de către hormonii sexuali. Excesul de estrogeni crește efectul factorului hipotalamic de eliberare asupra secreției de LH, concomitent cu inhibarea de FSH și invers, în cazul progesteronului (fig. 404).

Înteruperea legăturilor vasculare dintre hipotalamus și adenohipofiză este urmată de suprimarea sau reducerea considerabilă a secreției de gonadotrofine. În prezent se admite că hormonii sexuali controlează și reglează secreția de FSH și LH atât pe cale directă hipofizară, cât și indirectă hipotalamică. Complexul hipotalamo-hipofizar implicat în reglarea secreției de gonadotrofine îndeplinește rol de gonadostat, ce funcțio-

Fig. 404. Reglarea secreției de gonadotrofine hipofizare de către hormoni gonadali feminini.



nează după un program cu determinarea genetică, modulată și adaptat la necesitățile funcției de reproducere de către secreția glandelor sexuale și aferențele senzoriale extero- și interoceptive.

Gonadotrofinele corionice de origine placentară, fiind eliberate în timpul sarcinii în vederea asigurării proceselor de diferențiere și dezvoltare a organelor genitale la făt, vor fi discutate odată cu fiziologia gonadelor.

### 13.1.3.6. Prolactina

Prolactina (PRL, hormonul mamotrop sau lactogen) a fost mult timp asimilată cu hormonul somatotrop, care posedă și proprietăți lactogene.

Cercetările din ultimele decenii au precizat că, întrucât lactația este prezentă la femeile cu nanism hipofizar (fără hormon somatotrop), adenohipofiza posedă un hormon cu activitate specifică asupra glandei mamare și secreției lactate. Acesta a fost izolat de Hwang în 1972, stabilindu-i-se structura chimică și proprietățile biologice. Este un polipeptid cu greutate moleculară de 23 000, format din 196 aminoacizi, asemănător din punct de vedere structural cu hormonul de creștere. A fost denumit impropriu hormon luteotrop, datorită faptului că stimulează

dezvoltarea și activitatea secretorie a corpului galben (*corpus luteum*) la unele specii, cum este cazul rozătoarelor. La om, prolactina îndeplinește însă exclusiv rol de hormon al lactației. Împreună cu ocitocina asigură secreția lactată în timpul perioadei de alăptare.

Concentrația plasmatică a prolactinei crește progresiv din luna a III-a de sarcină, atingând valori maxime în timpul lactației, pentru a involua și reveni la normal odată cu intrarea glandelor mamare în stare de repaus. Cu ajutorul metodelor biologice (stimularea secreției lactate la cobai, hipertrofia gușii de porumbel) și mai ales radioimunologice, s-a precizat că atât la bărbat, cât și la femeia gravidă, prolactina atinge doar 7 μg/ml de plasmă. În timpul sarcinii și alăptării se constată creșteri marcate de până la 200—250 μg/ml. La femeia care nu alăptează, secreția de prolactină scade rapid după naștere.

Acțiunile sale mamotrope se exercită numai pe glanda mamară maturată cu ajutorul hormonilor ovarieni. La animalele impubere sau castrate înaintea maturității pubertare, hormonul este inactiv.

Efectul mamotrop apare incomplet în afara gestației, devenind complet numai în condițiile acțiunii prealabile a estrogenilor și progesteronului, care inundă organismul gravidei. La mascul, prolactina este activă nu numai asupra glandei mamare tratate cu hormoni ovarieni, ci și asupra organelor genitale. Hormonii gonadali îndeplinesc rol preparativ la nivelul glandei mamare și sferei genitale, asupra căreia acționează sinergic cu prolactina. Sensibilizând veziculele seminale la stimulii nervoși simpatici, prolactina contribuie la actul reflex al ejaculării.

Cât privește efectele proprii ale prolactinei, acestea constau în proliferarea epiteliului mamar, dezvoltarea canalelor galactofore, stimularea și întreținerea secreției lactate. Acțiunea lactogenă este mai puternică după expulzia fătului, odată cu scăderea estrogenilor de origine placentară din plasmă. La acestea contribuie și sinergismul cu ACTH, a cărui descărcare crește datorită stresului de expulzie a fătului.

Reglarea secreției de prolactină se realizează predominant pe cale reflexă, ca și în cazul ocitocinei, factorul declanșator fiind mai întâi excitația mecanică a sferei genitale din timpul travaliului și, ulterior, a regiunii mamelonare, produsă de sucțiune. Indiferent de natura informațiilor care declanșează și întrețin secreția de prolactină, acestea antrenează veriga hipofizară prin intermediul hipotalamusului. Contrar hipofizectomiei care întrerupe secreția lactată, leziunile hipotalamice nu o afectează semnificativ. Pe această bază s-a făcut presupunerea intervenției hipotalamusului în sens inhibitor asupra formării și eliberării de prolactină. Și, într-adevăr, extractele hipotalamice s-au dovedit a avea o acțiune inhibitoare atât *in vitro*, cât și *in vivo*, sugerând existența în hipotalamus a unui factor umoral frenator al secreției de prolactină. Acest *prolactin inhibiting factor* (PIF) eliberat de hipotalamus este dopamina. În sens activator pare să acționeze factorul eliberator al tireotrofinei (TRH). Rolul său fiziologic în reglarea secreției de prolactină este insuficient cunoscut.

### 13.1.3.7. Hormonul melanotrop

Hormonul melanotrop (melanocitostimulator, MSH) este produsul de secreție a lobului intermediar, bine individualizat doar la vertebratele inferioare (pești, batracieni). La mamifere, și îndeosebi la om, acesta face parte integrantă din hipofiza anterioară. MSH a fost izolat în 1955 de Lerner și Lee din hipofiza de porc, identificându-se ulterior două fracții polipeptidice, denumite alfa-MSH și beta-MSH.

Prima fracție (alfa-MSH) este un tridecapeptid identic cu primii 13 aminoacizi ai moleculei de ACTH. Ea își păstrează aceeași structură și secvență a aminoacizilor, indiferent de specie (porc, bou, maimuță, om). Cea de a doua fracție (beta-MSH), dimpotrivă, are 22 de aminoacizi la om și 18 aminoacizi la porc, cal, bou și maimuță. Ambele fracții conțin 7 aminoacizi comuni, dispuși în aceeași ordine ca în molecula de ACTH.

Dozarea lor se face fie biologic pe broasca hipofizectomizată, în funcție de gradul de dispersie a celulelor melanofore, fie radioimunologic.

Acțiunile biologice ale celor două tipuri de MSH sunt, în general, mai puternice la vertebratele inferioare decât la mamifere. La broască, de exemplu, hipofizectomia provoacă albirea pielii, iar administrarea MSH sau a unui extract hipofizar induce reacții inverse, de hiperpigmentare a tegumentelor. Fenomenul de pigmentare se datorește dispersiei granulelor brune (melanozomi) conținătoare de melanină în citoplasmă și apare mai evident la animalul hipofizectomizat sau expus la lumină cu pielea decolorată.

La mamifere, efectele MSH sunt mai slabe și limitate la creșterea conținutului în melanină a melanocitelor. Ele au fost considerate, de altfel, ca un vestigiu evolutiv al proprietăților melanotrope, importante pentru reacțiile cutanate de camuflare și adaptare la mediu a animalelor inferioare.

La baza proprietăților melanocitostimulatoare ale MSH stă creșterea activității tirozin hidroxilazei, care oxidează tirozina transformând-o în dihidroxifenilalanină (DOPA), precursor al melaninei.

În afara creșterii și dispersiei stocului de melanină de la nivelul melanozomilor intracitoplasmatici din piele și mucoase, MSH stimulează steroidogeneza corticosuprarenală. Această acțiune, deși este de 10—20 de ori mai slabă decât a ACTH, constituie o nouă dovadă a similitudinii structurale și funcționale dintre MSH și ACTH.

Reglarea secreției de MSH se realizează predominant pe cale nervoasă, cu participarea unor receptori hipotalamici și a unui factor eliberator specific de natură peptidică. Prin intermediul acestuia acționează atât stimulii neuro-reflecși sosiți din mediul înconjurător (lumină, temperatură etc.), cât și conținutul în MSH al plasmii sanguine. În lipsa unui organ-țintă secretor, modularea sintezei și eliberării neuro-hormonului hipotalamic de către MSH hipofizar se produce prin reacții de *feed-back* negativ și pozitiv scurt.



## 13.1.4. HORMONII RETROHIPOFIZARI

Semnaland efectele hipertensive ale unui extract hipofizar, Oliver și Schäffer (1895) au deschis calea cercetărilor privind hormonii lobului posterior al hipofizei. Principiul activ responsabil de acțiunea presoare a extractului a fost denumit *vasopresină*. Ulterior, Farini (1913) a stabilit că același factor hormonal posedă și proprietăți antidiuretice. Dale (1906), pe de altă parte, a precizat că în extractele de hipofiză posterioară se găsește un al doilea factor activ, prevăzut cu efecte ocitocice de stimulare a contracțiilor uterine, căruia i-a dat numele de *ocitocină*.

Cei doi hormoni retrohipofizari au structură chimică asemănătoare, fiind polipeptizi cu 9 aminoacizi în lanț, sintetizați de Du Vigneau și colab. încă din 1953. Locul de formare a vasopresinei și ocitocinei nu este la nivelul țesutului glandular propriu-zis, ca în cazul hormonilor adenohipofizari, ci în nucleii supraoptic și paraventricular din hipotalamusul anterior. De la acest nivel, neurohormonii retrohipofizari se deplasează sub formă de material neurosecretor de-a lungul tractusului hipotalamo-hipofizar, pentru a fi doar depozitați în hipofiza posterioară.

În favoarea unității morfo-funcționale a complexului hipotalamo-retrohipofizar vin următoarele argumente experimentale:

- colorația Gomori specifică neurosecreției hipotalamice apare evidentă nu numai la nivelul nucleilor supraoptic și paraventricular, ci și în fibrele nervoase ale tractusului hipotalamo-hipofizar și terminațiile acestora din jurul capilarelor hipofizei posterioare (corpusul Herring);
- hipofizectomia provoacă doar o poliurie tranzitorie, întrucât nucleii hipotalamici își continuă activitatea secretorie;
- leziunile distructive ale nucleilor supraoptic și paraventricular sunt, dimpotrivă, urmate de fenomene de diabet insipid definitiv;
- există o sușă de șobolani (Brattleboro) cu diabet insipid ereditar permanent, cauzat de alterări structurale congenitale ale nucleului supraoptic;
- extractele de hipotalamus anterior posedă o activitate antidiuretică evidentă;
- utilizarea cisteinei marcate cu  $^{35}\text{S}$  evidențiază sinteza vasopresinei și ocitocinei în hipotalamus;
- secționarea țigii pituitare este urmată de acumularea materialului neurosecretor în segmentul proximal al acesteia. Hipotalamusul anterior conține neuroni secretori specifici pentru cei doi hormoni retrohipofizari. În timp ce nucleul supraoptic este locul de sinteză și secreție a hormonului antidiuretic, nucleul paraventricular sintetizează aproape exclusiv ocitocină.

## 13.1.4.1. Hormonul antidiuretic

Hormonul antidiuretic (ADH, vasopresină) este un nonapeptid prevăzut cu o punte disulfidică, între aminoacizii 1—6, dispusă sub forma unei bucle, a cărei rupere cu tioglicolat duce la dispariția acțiunilor biologice ale polipeptidului. Compoziția sa chimică nu este identică, ci diferă

la unele specii. La mamifere, inclusiv omul, ADH este o arginin-8-vasopresină (vasopresină cu arginina în poziția 8). Excepție fac doar suidele (porcul, hipopotamul) al căror hormon antidiuretic conține lizină în locul argininei (lizin-8-vasopresină).

La celelalte vertebrate (amfibieni, păsări etc.), ADH este arginin-vasotocina. În toate cazurile, ponderea moleculară variază în jurul a 1 000 de daltoni. Cantitatea de ADH prezentă în hipofiza posterioară umană este suficient de mare, variind în jurul a 10 000—15 000  $\mu\text{U}$ . Hormonul apare în cea mai mare parte legat de un suport proteic, denumit neurofizină, în materialul neurosecretor deplasat din hipotalamus în hipofiză, de care se desface în momentul eliberării. S-au identificat două neurofizine pentru fiecare din cei doi hormoni retrohipofizari, cu greutate moleculară de 10 000.

Dozarea hormonului antidiuretic se poate face fie biologic, urmărind diureza la șobolan sau transportul de apă prin vezica de broască, fie radioimunologic, cu ajutorul unui antiser specific. Din cauza greutății moleculare mici, ADH prezintă însă proprietăți antigenice slabe, făcând dificilă prepararea antiserului.

Pe plan fiziologic, ADH exercită două acțiuni principale. Prima și cea mai importantă are loc la nivelul tubilor renali și privește resorbția apei. ADH intensifică reabsorbția apei din tubii distali și colectori, participând la procesul de concentrare a urinei. Efectul antidiuretic este mai puternic pe fond de încărcare apoasă, decât în condiții de restricție hidrică.

Antidiureza este în general rapidă, dar de scurtă durată. Ea se realizează prin mecanismul creșterii permeabilității tubulare de către cAMP rezultat din activarea adenilat ciclazei membranare. ADH crește porozitatea; mai ales a polului apical al celulelor tubulare, impermeabile sau puțin permeabile la apă. Polul bazal fiind permeabil permite stabilirea echilibrului osmotic celular cu mediul intern. În prezența hormonului antidiuretic, crescând și permeabilitatea membranei apicale, apa trece din lumenul tubular spre spațiile interstițiale, a căror osmolaritate apare cu atât mai mare, cu cât interesează o zonă medulară renală mai profundă. Deplasarea apei din lumenul tubilor distali și colectori în plasma peritubulară, favorizată de creșterea permeabilității polului bazal al celulelor epiteliale, se datorește permeabilității polului apical al celulelor epiteliale, difuziunii activate de către ADH, cu participarea adenilat ciclazei ca receptor membranar și a cAMP ca mesager biochimic intracelular.

ADH și cAMP au, de altfel, acțiuni comparabile atât asupra transferului de apă prin tubul colector izolat de iepure, cât și asupra antidiurezei la om. La rândul său, intensificarea secreției de hormon antidiuretic produsă de deshidratare se însoțește de creșterea considerabilă a cAMP în rinichi.

În afara acțiunii antidiuretice, ADH posedă proprietăți vasoconstrictoare și hipertensive, cu durată de 10—15 minute după administrarea intravenoasă unică. Cum aceste efecte apar la doze superioare celor antidiuretice, semnificația lor este mai mult farmacologică decât fiziologică.

Dintre acțiunile secundare fac parte facilitarea absorbției intestinale și reducerea respirației insensibile. La amfibieni, atât ADH, cât mai ales omologul acestuia, arginin-vasotocina, cresc debitul de trecere a apei și ionilor prin piele și vezica urinară, care se comportă similar epitelului tubular renal al mamiferelor.

Reglarea secreției de ADH este asigurată de osmolaritatea plasmăi, care depinde de gradul de hidratare sau deshidratare a organismului. La omul normal hidratat, cu presiunea osmotică a plasmăi de 310 mOsm, se găsesc cantități mici, de sub 1  $\mu$ U pe ml plasmă. Acestea variază în limite largi, în funcție de gradul de stimulare a osmoreceptorilor Verney din imediata vecinătate a nucleului supraoptic din hipotalamusul anterior.

Hidropenia, determinând deshidratare și hiperosmoză, provoacă excitarea osmoreceptorilor hipotalamici și eliberare de ADH, urmată de efecte antidiuretice compensatoare, în vederea reținerii apei și restabilirii echilibrului hidric. Creșterea presiunii osmotice doar cu câțiva miliosmoli este suficientă pentru a produce antidiureză în mai puțin de 1 minut. Hipoosmoza provoacă efecte inverse, de inhibare a secreției de ADH.

Răspunsul antidiuretic presupune integritatea complexului hipotalamo-hipofizar. În timp ce stimularea directă a retrohipofizei nu provoacă antidiureză, injectarea, în hipotalamusul anterior a unei soluții hipertone de NaCl determină descărcări electrice în nucleul supraoptic și eliberare de ADH. Distrugerea hipotalamusului, din contră, suprimă secreția de ADH, ducând la instalarea diabetului insipid.

Prin modificările echilibrului hidric, ADH participă la reglarea volumului sanguin. Creșterea volumului plasmatic, de exemplu, ca și hipoosmoza reduc secreția de ADH, favorizând diureza. Efectul inhibitor al hipovolemiei se realizează cu participarea voloreceptorilor din auriul stâng, a căror distensie deprimă eliberarea de ADH. Contrar hipovolemiei, scăderea volumului sanguin în hemoragie crește secreția de ADH, pentru a reduce la minimum pierderile de apă pe cale renală.

Activitatea secretorie a complexului supraoptico-retrohipofizar se găsește atât sub controlul umoral al osmolarității mediului intern, cât și sub influența stimulilor nespecifici de tipul durerii, emoțiilor, luminii, efortului, suptului etc. Aceștia intensifică eliberarea de ADH pe cale neuro-reflexă. Temperaturile joase și alcoolul exercită efecte inverse de tip inhibitor, inducând poliurie.

#### 13.1.4.2. Ocitocina

Ocitocina, deși are structură nonapeptidică foarte apropiată de a hormonului antidiuretic, posedă proprietăți biologice diferite. Singura deosebire structurală între cei doi hormoni retrohipofizari este prezența în cazul ocitocinei a leucinei în locul argininei în poziția 8 și a izoleucinei în locul fenilalaninei din poziția 3. Formată în nucleul paraventricular din hipotalamusul anterior, ocitocina se găsește depozitată, ca și

ADH, în retrohipofiză sub formă liberă sau cuplată cu o neurofizină specifică în materialul neurosecretor.

Contrar vasopresinei, efectele ocitocinei se exercită asupra uterului și glandei mamare, acțiunea antidiuretică fiind neglijabilă.

Stimularea musculaturii uterine apare evidentă atât *in vivo*, cât și *in vitro* și variază în funcție de specie și starea funcțională a mușchului. Slab în afara gestației, răspunsul contractil crește progresiv în timpul sarcinii, devenind maxim la termen, datorită impregnării cu estrogeni și mai ales progesteron. Modificând potențialul de membrană al fibrei uterine, ocitocina mărește sensibilitatea uterului gravid la stimulii intrinseci. Ca urmare a creșterii excitabilității, automatismul mușchului uterin și propagarea undei de excitație apar stimulate.

Cea de a doua acțiune principală a ocitocinei are loc la nivelul glandei mamare și constă în declanșarea secreției lactate. Contractând elementele mio-epiteliale ale canalelor galactofore, preparate în prealabil de hormonii ovarieni și prolactină, ocitocina stimulează ejecția de lapte, sinergismul cu prolactina fiind indispensabil lactației normale.

Pentru ca glanda mamară să asigure secreția lactată normală în perioada de alăptare, este necesar să se dezvolte corespunzător în timpul

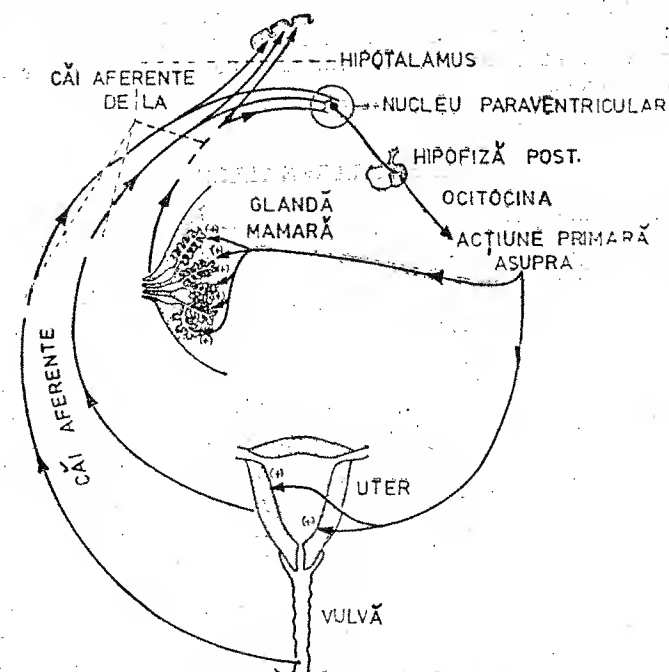


Fig. 405. Reglarea neuro-reflexă a secreției de ocitocină.

sarcinii sub influența hormonilor estrogeni și progestativi, iar ulterior hipofiza să debiteze cantități suficiente de prolactină și ocitocină, în vederea întreținerii activității sale secretorii la un nivel suficient de ridicat.

În timpul sarcinii, ocitocina având perioadă de înjumătățire scurtă (3 minute), este inactivată rapid de o ocitocinază plasmatică. Odată cu ajungerea sarcinii la termen, activitatea ocitocinazei se prăbușește, permițând ocitocinei să acționeze maximal asupra mușchiului uterin gravid.

Stimularea secreției de ocitocină se realizează pe cale predominant neuro-reflexă. Excitantul fiziologic este reprezentat de aferențele senzoriale plecate fie de la nivelul tractului genital în timpul travaliului, fie din zona mamelonară în perioada de alăptare (fig. 405).

Sucțiunea și evacuarea canalelor galactofore apar strict necesare declanșării și întreținerii secreției de ocitocină prin nucleul paraventricular, a cărui activitate electrică crește în timpul alăptării. Leziunile hipotalamice sau ale tijei pituitare deprimă atât travaliul, cât și ejecția de lapte. Administrarea de ocitocină în astfel de cazuri restabilește ambele funcții. Tipătul nou-născutului, mirosul și simpla vedere a acestuia favorizează, de asemenea, secreția lactată. Reglarea reflexă rămâne însă mecanismul de bază al adaptării secreției de ocitocină la necesitățile expulziei fătului din cavitatea uterină și alăptării sale în primele luni de viață extrauterină. Întreruperea actului de sucțiune duce în scurt timp la dispariția secreției lactate, ca urmare a deficitului secretor de prolactină și ocitocină.

### 13.2. SUPRARENALELE

Situate la polul superior al rinichilor, suprarenalele, în greutate de 4—6 g, sunt glande endocrine formate din două părți distincte din punct de vedere embriologic și funcțional. În timp ce teritoriul glandular extern, corticosuprarenala, de origine mezodermică, participă prin hormonii steroizi la menținerea echilibrului hidroelectrolitic și energetic, componenta ectodermică internă, medulosuprarenala, este de fapt un ganglion simpatic mai dezvoltat, în care neuronii postganglionari și-au pierdut terminațiile axonale, transformându-se în celule cromafine secretoare. Stimularea acestora pe calea fibrelor preganglionare simpatice ale nervilor splanhnici determină secreție predominantă de adrenalină, alături de noradrenalină, ca principali mesageri chimici ai impulsurilor simpatico-adrenergice. Cele două teritorii endocrine sunt inegal reprezentate, corticosuprarenala deținând aproximativ 80% din țesutul glandular suprarenal, în timp ce medulosuprarenalei îi revin doar 15—20% din greutatea glandei. La rândul său, corticosuprarenala este constituită din trei zone cu structură și metabolism diferențiat, în vederea sintezei de hormoni steroizi specifici. În timp ce zona glomerulată externă, subcapsulară, secretă hormoni mineralocorticoizi, zona fasciculată medie este secretoare de hormoni glucocorticoizi; zona reticulată situată profund secretă hormoni sexoizi (androgeni) (fig. 406):

Extirparea acestora provoacă moarte în câteva zile, ca urmare a dezechilibrelor energetice și hidroelectrolitice determinate de suprimarea secreției lor hormonale. Contrar corticosuprarenalei, care este indispensabilă proceselor vitale, medulosuprarenala poate fi distrusă fără consecințe importante asupra funcțiilor somato-vegetative bazale. În schimb, reacțiile de adaptare neuro-endocrino-metabolice sunt profund alterate, determinând scăderea rezistenței organismului la efort, boală și alte suprasolicitări.

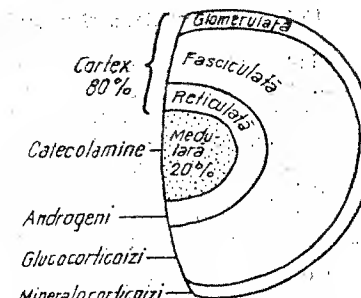


Fig. 406. Zonele secretoare de hormoni corticosuprarenali.

Asocierea topografică a porțiunii corticale a glandelor suprarenale cu cea medulară, considerată mult timp întâmplătoare, are la bază sinergismul biologic dintre hormonii glucocorticoizi secretați de zona fasciculată a corticosuprarenalelor și cei eliberați de medulosuprarenale. Primii stimulează biosinteza adrenalinei (Wurtman și Axelrod, 1966), prin mecanismul activării enzimei metilante a noradrenalinei (feniletanolamin N-metiltransferaza), iar adrenalina, ca principal hormon medulosuprarenal, intensifică activitatea secretorie a complexului hipotalamo-hipofizar eliberator de adrenocorticotrofină (ACTH), stimuloare, la rândul său, a secreției de hormoni corticosuprarenali; prin efectele lor hiperglicemizante acestea participă la creșterea glucozei din sânge și la asigurarea substratului energetic necesar reacțiilor de apărare și adaptare ale organismului la diversele solicitări normale și patologice.

#### 13.2.1. HORMONII CORTICOSUPRARENALI

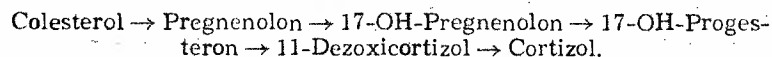
Ca produși de secreție endocrină ai țesutului glandular corticosuprarenal, hormonii corticosteroizi au fost descoperiți târziu, de abia după ce Hartmann (1930) a semnalat că extractele totale de corticosuprarenală de tipul cortinei asigură supraviețuirea animalelor suprarenalectomizate ca urmare a îndepărtării dezechilibrelor metabolice (hipoglicemie, hiponatremie, hiperpotasemie, creșterea eliminării urinare a apei și sodiului) și funcționale (hipotensiune, astenie, hipotermie, scăderea rezistenței la stres etc.) create de extirparea suprarenalelor.

În perioada 1934—1943, Kendall, Reichstein și colab. au izolat corticosteronul, cortizonul și cortizolul, iar în 1953, Tait și Simpson au identificat electrocortina sau aldosteronul. În prezent se recunosc peste 30 de compuși izolați din cortexul suprarenal, din care numai doi sunt de importanță primordială pentru funcția endocrină a glandelor corticosuprarenale. Aceștia sunt cortizolul, ca principal hormon glucocorticoid, și aldosteronul, ca mineralocorticoid.

## 13.2.1.1. Biosinteza și metabolizarea hormonilor corticosuprarenali

Toți hormonii corticosuprarenali sunt compuși sterolici formați din colesterolul circulant absorbit de celulele glandulare prin endocitoză. Mici cantități se sintetizează local din acetil coenzima A. Din nucleul comun ciclopentano-perhidrofenantrenic al colesterolului se formează, cu ajutorul unui echipament enzimatic diferențiat, nucleii specifici celor trei categorii de hormoni corticosuprarenali.

Sinteza glucocorticoizilor are loc în zona fasciculată și, într-o mică măsură, și în cea reticulată. Secvența reacțiilor este următoarea:



Localizarea intracelulară a reacțiilor implicate în biosinteza cortizolului este atât mitocondrială, cât și în reticulul endoplasmatic. Hidroxilarea în mitocondrii a 11-dezoxicortizolului prezintă caracter critic și limitant.

La rândul său, sinteza aldosteronului, principalul mineralocorticoid, se realizează exclusiv în zona glomerulată. Ea parcurge aceleași etape ca în zona fasciculată, până la stadiul de progesteron. Prin hidroxilarea succesivă a progesteronului la carbonul din pozițiile 21, 11 și 18 se obține dezoxicorticosteronul, corticosteronul și 18-hidroxicorticosteronul. Enzima 18-hidroxilaza găsindu-se numai în zona glomerulată, oxidarea hidroxilului din  $C_{18}$  al hidroxicorticosteronului și formarea unei grupări aldehide în poziția respectivă duc la sinteza aldosteronului. Legarea atomului de oxigen și prezența aldehidei în poziția  $C_{18}$  reprezintă condiții obligatorii ale apariției efectelor mineralocorticoide ale aldosteronului. Precursorii acestuia sunt mai puțin activi.

Formulele chimice ale celor doi principali hormoni corticoizi sunt următoarele (fig. 407).

De remarcat prezența grupării cetonice în poziția 3 și hidroxilarea la  $C_{11}$  și  $C_{21}$  în cazul cortizolului, precum și legarea oxigenului cu formarea grupării aldehidice la  $C_{18}$  în cazul aldosteronului.

Sinteza hormonilor sexoizi în zona reticulată se realizează, de asemenea, prin procese de transformare succesivă a colesterolului în pregnenolon și progesteron. Cu ajutorul unei desmolaze mitocondriale, aceștia sunt transformați în 17-cetosteroizi de tipul dehidroepiandrosteronului

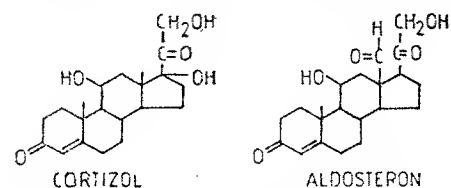


Fig. 407. Structura chimică a cortizolului și a aldosteronului.

liber (DHEA) și sulfat (DHEA-S) sau al androstendionului și eliminați aproape integral pe cale urinară. Două treimi din 17-cetosteroizii urinari sunt de origine corticosuprarenală (5—10 mg/zi). Mici cantități sunt convertite în testosteron sau estradiol de către țesuturile periferice, mai ales după încetarea activității secretorii gonadale.

Principalii hormoni glucocorticoizi sunt cortizolul sau hidro cortizonul, corticosteronul, cortizonul, prednisonul, metilprednisonul și dexametazonul. Dintre aceștia, numai cortizolul și corticosteronul sunt naturali, primul asigurând aproximativ 95% din activitatea hormonilor glucocorticoizi circulanți. Restul glucocorticoizilor sunt produși de sinteză, prevăzuți cu acțiuni egale sau mai puternice decât ale cortizolului. Astfel, prednisonul este de 4—5 ori mai activ decât cortizolul, iar dexametazonul de 30 de ori.

La rândul lor, mineralocorticoizii sunt reprezentați nu numai de aldosteron, ci și de precursorii acestuia, corticosteronul și dezoxicorticosteronul. În timp ce aldosteronul acoperă 95% din activitatea mineralocorticoidă, ceilalți doi derivați sterolici sunt mult mai puțin activi.

Cortizolul și cortizonul posedă, de asemenea, o slabă activitate mineralocorticoidă. Dintre glucocorticoizi, doar dexametazonul este lipsit de proprietăți mineralocorticoide. Derivatul sintetic 9 alfa-fluorocortizol este, din contră, tot așa de activ ca aldosteronul. După Best și Taylor (1985), producția zilnică și concentrația plasmatică a principalilor hormoni corticosuprarenali este următoarea (tabelul XXXV).

TABELUL XXXV

Biosinteza și concentrația hormonilor corticosuprarenali

Hormoni	Biosinteză în mg/zi	Concentrație în ng/ml
<b>Glucocorticoizi</b>		
Cortizol	8—25	40—180
Corticosteron	1—4	2—4
<b>Mineralocorticoizi</b>		
Aldosteron	0,05—0,15	0,15
Dezoxicorticosteron	0,6	0,15
<b>Sexoizi</b>		
DHEA	7—15	5
DHEA-S	—	1 200
Androstendion	2—5	1,8

Concentrațiile variază cu vârsta, sexul și ritmul diurn, fiind mai mari dimineața decât seara. Dacă secreția zilnică medie a cortizolului este în jurul de 15 mg, cea a aldosteronului atinge doar 150 μg.

Cortizolul circulant este legat în proporție de până la 90% de o globulină plasmatică sintetizată în ficat și denumită transcortină, cu greutatea moleculară de 52 000 de daltoni. Concentrația normală a acesteia este de 3 mg%. Ea posedă o capacitate de legare a cortizolului de 20 μg%. Aceasta crește în timpul sarcinii sau al administrării de estrogeni.

Forma legată fiind inactivă, numai fracția liberă, care nu depășește 10% din concentrația cortizolului plasmatic, exercită efecte fiziologice. Aldosteronul, combinându-se mai slab cu proteinele plasmatic

transportoare, circulă sub formă liberă în proporție de aproximativ 50%. Datorită acestui fapt, perioada de înjumătățire a aldosteronului circulant este de 15 minute, în timp ce cea a cortizolului variază în jurul a 90 de minute.

Inactivarea hormonilor corticosuprarenali se realizează în ficat, transformându-se în tetrahidroderivați ai acestora, care, prin conjugare cu acizii glucuronic și sulfuric, formează glucuronizi și sulfati, excretați în proporție de 75% în urină și restul de 25% prin bilă, în materiile fecale. Dintre produșii de metabolizare ai cortizolului, determinarea 17-hidroxicorticosteroidilor prezintă interes clinic deosebit, întrucât reflectă excesul sau deficitul secretor de glucocorticoizi. Catabolizarea hormonilor sexoizi în 17-cetosteroizi a fost deja menționată. Reprezentând 2/3 din conținutul în 17-cetosteroizi al urinei, determinarea lor oferă indicații asupra activității secretorii a glandelor suprarenale.

Cele două categorii principale de hormoni corticosuprarenali având proprietăți și funcții diferite, efectele și reglarea secreției lor vor fi prezentate separat.

### 13.2.1.2. Hormonii glucocorticoizi

Efectele hormonilor glucocorticoizi pot fi împărțite în primare și secundare. Din prima categorie fac parte acțiunile asupra marilor metabolisme.

Cortizolul, ca principal hormon glucocorticoid, afectează în principal metabolismul hidrocarbonat, crescând conținutul în glucoză al sângelui prin mecanismul stimulării procesului de gluconeogeneză.

Stimularea gluconeogenezei hepatice de către hormonii glucocorticoizi se realizează pe două căi. Mai întâi, complexul hormon-receptor activează transcripția ADN din nucleul celulelor hepatice și formarea de ARN-mesager care, la rândul său, realizează translația mesajului la ribozomi în vederea intensificării sintezei de proteine enzime necesare conversiei aminoacizilor în glucoză. În al doilea rând, cortizolul și ceilalți glucocorticoizi determină mobilizarea aminoacizilor din țesuturile extrahepatice și mai ales din mușchi.

Accelerarea degradării proteinelor tisulare și creșterea conținutului în aminoacizi al plasmiei sunt dublate de inhibarea sintezei proteice și de intensificarea reacțiilor de gluconeogeneză hepatică. Ca rezultat, crește conținutul în glucoză al plasmiei și în glicogen al ficatului. Dintre enzimele care participă la conversia aminoacizilor în glucoză și glicogen, activată de glucocorticoizi, fac parte alanin transaminaza, tirozin transaminaza, triptofan pirolaza serică și treonin dehidraza, piruvat carboxilaza, fosfoenolpiruvat carboxilaza, aldolaza, glicogen sintetaza etc. Paralel cu activarea gluconeogenezei, cortizolul inhibă efectele stimulatoare ale insulinei asupra captării glucozei de către țesutul adipos și cel muscular. Un efect de inhibare a consumului de glucoză a fost dovedit la nivel celular, ca urmare a deprimării reacției de oxidare a NADH necesar glicolizei.

Din acțiunea conjugată a glucocorticoizilor de intensificare a gluconeogenezei hepatice și de reducere a utilizării celulare a glucozei rezultă creșterea concentrației acesteia în sânge, realizând așa-zisul diabet adrenal. Spre deosebire de diabetul pancreatic, acesta prezintă o sensibilitate moderată la insulină. Concomitent cu efectele asupra metabolismului glucidic, hormonii glucocorticoizi influențează substanțial metabolismul proteic. Ei reduc conținutul în proteine al tuturor organelor, cu excepția ficatului. Acest efect se datorează catabolismului celular crescut și inhibării sintezei proteice extrahepatice.

Modificarea crescută a aminoacizilor din proteinele tisulare, dublată de deprimarea transportului și utilizării lor la procesele de refacere a stocului celular proteic, duce la creșterea aminoacizilor din sânge și la conversia acestora în glucoză la nivel hepatic, cu ajutorul enzimelor implicate în gluconeogeneză.

De o manieră asemănătoare, glucocorticoizii afectează metabolismul lipidic. Cortizolul, de exemplu, intensifică lipoliza și potențează efectele altor factori lipolitici, cum este cazul catecolaminelor circulante, favorizând mobilizarea acizilor grași din țesutul adipos. Totodată, cortizolul crește oxidarea celulară a acizilor grași în scop energetic, realizând o reducere importantă a consumului de glucoză. Datorită consumului exagerat de lipide, cortizolul exercită efecte cetogenice, mai ales în condițiile deficitului de insulină. La rândul său, glicerolul eliberat din țesutul adipos este folosit ca substrat în gluconeogeneză.

Efectele lipolitice ale cortizolului pot fi contracarate de cele lipogenetice, ca urmare a stimulării apetitului și ingestiei crescute de alimente. Obezitatea rezultată se particularizează prin depunerea grăsimii în regiunea toracică și a capului.

Datorită efectelor metabolice menționate, hormonii glucocorticoizi afectează structura și funcțiile multor țesuturi și organe. Dintre acestea fac parte musculatura scheletică, vasele, țesutul conjunctiv, sistemul imunitar, sistemul vascular, sistemul nervos etc.

La nivelul mușchilor, cortizolul exercită o acțiune dublă. Deficitul sau absența sa deprimă contractilitatea, lucrul mecanic și rezistența la efort. Excesul de cortizol, crescând, catabolizarea proteinelor din mușchi provoacă reducerea masei musculare și astenie, însoțite de inhibarea sintezei de collagen și țesut osos. Totodată, cortizolul reduce absorbția de calciu din intestin și crește eliminarea urinară a acestuia, diminuând calciemia, mineralizarea și rezistența osoasă. La rândul său, sistemul vascular este sensibilizat la acțiunea constrictoare a catecolaminelor. Prin acest mecanism, dublat de scăderea permeabilității capilare, cortizolul participă la menținerea volumului și presiunii sanguine. Numărul hematiilor crește, iar migrarea leucocitară la locul agresiunilor tisulare scade sub influența glucocorticoizilor. În plus, ei stabilizează lizozomii, reducând eliberarea de enzime proteolitice și hialuronidază. În modul acesta, cortizolul previne apariția sau împiedică extinderea reacției inflamatoare. În plus, acesta cauzează rapidă rezoluție a inflamației și accelerează vindecarea. Efectele antiinflamatoare se manifestă și în cazul reacțiilor aler-

gice, deși nu influențează reacția antigen-anticorp. Combătând răspunsul inflamator din timpul reacțiilor alergice, cortizolul previne șocul sau moartea în anafilaxie. Dozele mari scad eozinofilele și limfocitele din sânge și totodată produc atrofia timusului și a țesutului limfoid din întregul organism. Ca urmare, lansarea în circulație a celulelor T și anticorpilor este deprimată, iar apărarea imunitară prăbușită. Prin acest mecanism se poate ajunge la infecții fulminante, adeseori letale. Suprimarea reacțiilor de apărare imunitară de către glucocorticoizi și-a găsit însă utilitatea în prevenirea rejetului imunologic al organelor transplantate.

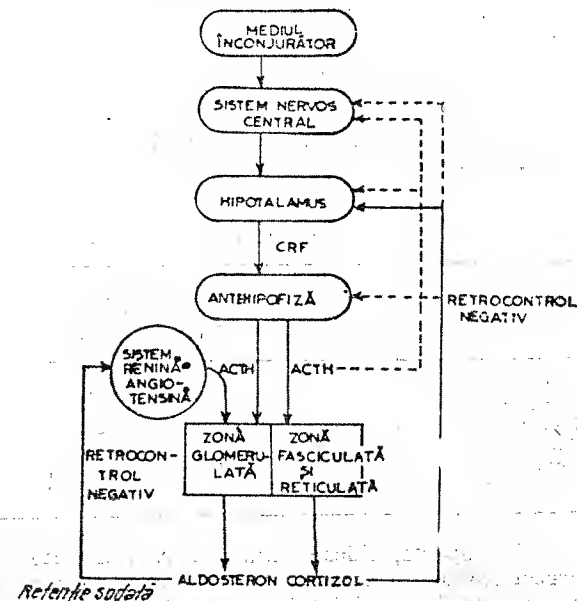
Printr-un mecanism insuficient cunoscut, cortizolul modulează activitatea senzorială și emoțională a creierului. Acest efect se realizează prin intermediul unor receptori specifici, prezenți mai ales în sistemul limbic. El participă la fenomenele de activare cortico-subcorticală din timpul diverselor forme de stres. După cum se știe, o gamă variată de stimuli nespecifici cresc debitul secretor al corticosuprarenalelor, începând cu traumele de orice fel, infecțiile, variațiile de temperatură sau imobilizarea forțată și sfârșind cu efortul fizic și intervențiile chirurgicale. Secreția predominantă de cortizol determină, în aceste situații, mobilizarea aminoacizilor și grăsimilor labile din celule, în vederea utilizării lor atât ca substrat energetic, cât și la sinteza unor cantități de glucoză și alte substanțe utile refacerii celulare și menținerii vieții.

**Reglarea secreției de glucocorticoizi.** Concentrația plasmatică a hormonilor glucocorticoizi se menține în limite constante printr-un mecanism de autoreglare și control asigurat aproape integral de ACTH adenohipofizar. Acesta erește cu 10—15% producția de androgeni suprarenali și, într-o măsură mult mai mică, pe aceea de hormoni mineralocorticoizi.

Din structura polipeptidică a ACTH, primii 24 de aminoacizi dețin întreaga activitate stimulatorie a secreției de hormoni glucocorticoizi. La rândul său, ACTH hipofizar este sub controlul umoral al CRF hipotalamic. El este un polipeptid format din 41 de aminoacizi, secretat de zona hipofizotropă hipotalamică, respectiv de eminiență mediană, în sistemul port hipofizar și transportat pe cale sanguină în hipofiza anterioară, în vederea stimulării secreției de ACTH. În absența CRF, hipofiza anterioară secretă doar mici cantități de ACTH, eliberate sub influența vasopresinei retrohipofizare. Ajuns pe calea circulației generale la nivelul teritoriului glandular suprarenal, ACTH activează adenilat ciclaza membranară, inducând formarea rapidă de cAMP. Acesta activează enzimele implicate în sinteza hormonilor suprarenali și îndeosebi desmolaza necesară conversiei inițiale a colesterolului în pregnenolon. Activând prima treaptă a biosintezei hormonilor corticosuprarenali, ACTH este astfel necesar pentru toate cele trei categorii de sinteze hormonale. Stimularea de lungă durată a cortexului adrenal de către ACTH determină hipertrofia și proliferarea celulelor secretoare din zonele fasciculată și reticulată. În felul acesta, ACTH stimulează atât creșterea țesutului glandular corticosuprarenal, cât și secrețiile hormonale ale acestuia.

Diferitele forme de stres fizic, chimic, biologic sau mental provoacă creșterea rapidă (în câteva minute) a secreției de ACTH și cortizol, ca

Fig. 408. Autoreglarea secreției corticosuprarenale.



urmare a stimulării axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal. Hipersecreția indusă de diverși factori stresanți dispare după distrugerea prin electrocoagulare a eminienței mediane. Prin acțiunile metabolice multiple, cortizolul circulant exercită efecte *feed-back* negative directe atât asupra hipotalamusului, pentru a inhiba formarea de CRF, cât și asupra hipofizei anterioare, în vederea frânării secreției de ACTH (fig. 408). În afara *feed-back*-ului lung realizat de cortizol asupra complexului hipotalamo-hipofizar, există și un *feed-back* scurt între ACTH și CRF. Prin astfel de relații de *feed-back* negativ sau pozitiv se asigură autoreglarea concentrației cortizolului plasmatic. Ori de câte ori concentrația acestuia este prea mare, *feed-back*-ul reduce automat secreția de ACTH și cortizol. Când cortizolul din plasmă este scăzut, lipsa *feed-back*-ului negativ permite creșterea acestuia și revenirea la normal.

### 13.2.1.3. Hormonii mineralocorticoizi

Principala acțiune a hormonilor mineralocorticoizi se exercită asupra metabolismului hidroelectrolitic. Lipsa acestora determină creșterea potasiului și scăderea sodiului plasmatic, însoțite de reducerea volumului sanguin și a lichidelor extracelulare, producătoare de șoc și exitus. Moartea survine între câteva zile și două săptămâni, dacă nu se practică terapia de substituție cu NaCl sau hormoni mineralocorticoizi. Fiind indis-



pensabili funcțiilor vitale, mineralocorticoizii sunt considerați „protektori ai vieții” (*life saving*).

Aldosteronul asigură cel puțin 95% din acțiunile mineralocorticoizilor. Efecte mult mai slabe produc corticosteronul, dezoxicorticosteronul și chiar cortizolul.

Potențialul mineralocorticoid și glucocorticoid al principalilor hormoni corticoizi este prezentat în tabelul XXXVI.

TABELUL XXXVI

Potențialul comparativ al corticoizilor

Hormoni	Activitate mineralocorticoidă	Activitate glucocorticoidă
Cortizol	1	1
Corticosteron	2	0,2
Dezoxicorticosteron	20	0,01
Aldosteron	400	0,1
Cortizon	0,7	0,7
Fluorocortizon	400	10

De departe, aldosteronul și derivatul sintetic al cortizonului — fluorocortizonul — apar ca cei mai activi mineralocorticoizi. Acțiunea lor se exercită la nivelul tubilor uriniferi și constă în intensificarea absorbției de sodiu, dublată de excreția potasiului prin celulele epiteliului tubular distal și colector. Favorizând resorbția sodiului, aldosteronul intervine pentru ca acesta să fie conservat în lichidele extracelulare, în timp ce potasiul este excretat în urină. Creșterea concentrației sale în plasmă se însoțește de reducerea considerabilă a eliminărilor minime ale sodiului, dublată de pierderi mari de potasiu. Din contră, lipsa aldosteronului duce la eliminări urinare de până la 20 g de sodiu/zi, ceea ce corespunde la 1/5 din cantitatea totală a organismului. Concomitent cu intensificarea resorbției tubulare a ionilor de sodiu, aldosteronul determină reabsorbția unei cantități echivalente de apă. Aceasta „urmează” ionii de sodiu, datorită hidrofiliei lor și gradientului osmotic creat între tubii uriniferi și lichidele peritubulare. După o perioadă de activitate resorbtivă maximă, de 3—4 zile, apare fenomenul „de scăpare” a aldosteronului, caracterizat prin pierderea de sodiu și apă pe cale urinară. Acesta se datorește creșterii presiunii arteriale ca urmare a hipervolemiei rezultate din activarea resorbției tubulare de sodiu și apă. Hipertensiunea arterială este, de altfel, una din consecințele frecvente ale hipersecreției de aldosteron. Pe de altă parte, pierderea excesivă de potasiu prin urină determinată de aldosteron produce hipokaliemie, alterarea proprietăților electrice ale nervilor și mușchilor și astenie musculară. La rândul său, insuficiența secreției de aldosteron se soldează cu creșterea potasiului plasmatic și cu consecințe cardiotoxice de diferite grade (aritmie, hipotonie, stop cardiac). Paralel cu reținerea sodiului și eliminarea potasiului,

aldosteronul activează secreția tubulară de hidrogen-ioni în schimbul ionilor de sodiu, predispunând la alcaloză. Efecte similare se produc la nivelul glandelor sudorale, salivare și intestinale, în vederea resorbției și conservării clorurii de sodiu în lichidele extracelulare.

**Mecanismul celular de acțiune** al mineralocorticoizilor este următorul: fiind solubil în lipide, aldosteronul difuzează ușor prin membrana celulară în citoplasma celulelor epiteliale tubulare renale, salivare, intestinale etc., pentru a se combina cu un receptor proteic în vederea deplasării spre nucleu. La nivel nuclear, aldosteronul acționează asupra ADN, activând formarea de ARN-mesager și protein enzime citoplasmice de tipul ATPazei. Aceasta catalizează transferul de energie de la ATP citoplasmatic la mecanismul de transport membranar, asigurând intensificarea resorbției de sodiu, pe de o parte, și eliminării de potasiu și ioni de hidrogen, pe de altă parte.

Efectul activator atinge nivelul maxim după câteva ore, întrucât necesită un timp de formare a substanțelor intracelulare implicate în transportul activ al sodiului și potasiului.

**Reglarea secreției de aldosteron.** Principala funcție a mineralocorticoizilor fiind asigurarea volumului lichidelor extracelulare prin conservarea sodiului în organism, secreția acestora este controlată și autoreglată de semnalele produse la nivel renal de modificarea echilibrului electrolitic și volumului sanguin circulant. Aldosteronul, ca principal mineralocorticoid, este reglat de concentrațiile sodiului și potasiului din plasmă și celelalte lichide extracelulare, precum și de sistemul renină-angiotensină. Depleția sodată de diferite cauze (alimentară, renală, sudorală etc.), reducând lichidele extracelulare și volumul sanguin, determină scăderea presiunii și fluxului arterial renal, urmate de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Atât deficitul de sodiu, cât și excesul de potasiu plasmatic stimulează zona glomerulată secretoare de aldosteron în vederea restabilirii echilibrului electrolitic cu ajutorul acestuia.

În timp ce hiponatremia stimulează secreția de aldosteron, hipernatremia o inhibă (fig. 409).

Fenomene inverse de *feed-back* pozitiv și negativ au loc în cazul variațiilor ionului de potasiu din plasmă. Hiperkaliemia activează eliberarea aldosteronului pentru ca, prin efectele sale kaliuretice, să îndepărteze surplusul de potasiu din sânge, iar hipokaliemia inhibă secreția de aldosteron pentru a reduce eliminările urinare ale potasiului.

Pe de altă parte, ischemia renală intensifică secreția de renină de la nivelul arteriolei aferente preglomerulare și formarea de angiotensină stimulatorie, la rândul său, a secreției de aldosteron (fig. 410). Efecte contrare de inhibare a secreției de aldosteron produc excesul de sodiu din plasmă și hipervolemia, ca urmare a deprimării sistemului renină-angiotensină.

Prin același mecanism indirect al renineliberării crescute, ortostatismul, hemoragiile sau diureza acută realizează creșterea secreției de aldosteron. Fenomenele de predominanță simpatică activează, de asemenea,

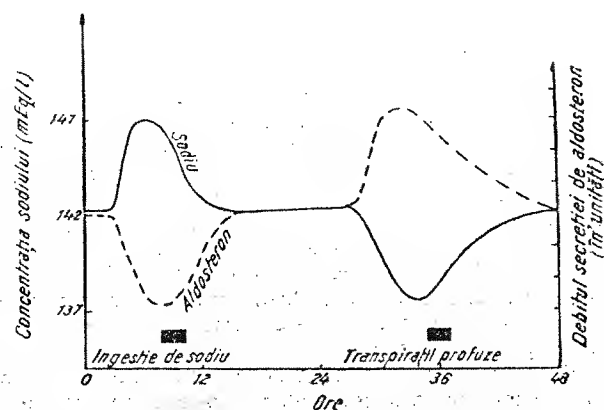


Fig. 409. Influența natriemiei asupra secreției de aldosteron.

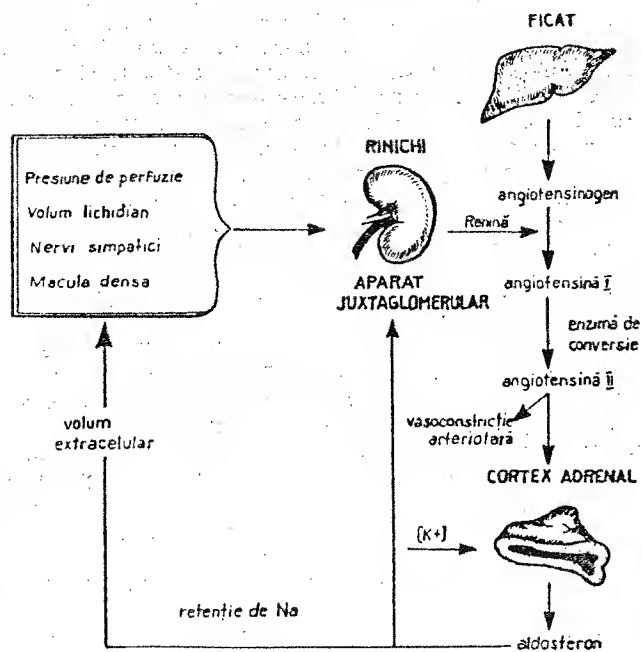


Fig. 410. Factorii de autoreglare a secreției de aldosteron.

secreția de renină prin intermediul receptorilor beta-adrenergici și formarea de angiotensină aldosteronoeliberatoare. Blocantele beta-adrenergice deprimă nu numai secreția de renină, ci și pe cea de aldosteron. Un efect permisiv asupra secreției de aldosteron exercită și ACTH hipofizar. Prezența sa în cantități mici este indispensabilă inițierii biosintezei acestuia și creșterii eficienței factorilor reglatori menționați. În absența ACTH se produce o atrofiere parțială a zonei glomerulate și totală a zonelor fasciculată și reticulată. Participarea posibilă a adrenoglomerulotrofinei de origine diencefalică sau epifizară la reglarea secreției de aldosteron, presupusă de Farel (1959), nu a fost confirmată. După unii autori citați de Guyton (1986), beta-lipotrofina hipofizară ar stimula secreția de aldosteron.

#### 13.2.1.4. Hormonii sexoizi

Efectele acestor hormoni de origine suprarenală sunt mai evidente în cursul vieții fetale. Dehidroepiandrosteronul, mai ales, contribuie la dezvoltarea organelor sexuale masculine în timpul vieții intrauterine și al copilăriei. După pubertate, atât androstendionul, cât și dehidroepiandrosteronul se transformă în testosteron, potențând efectele masculinizante ale hormonilor testiculari. La femeie, hormonii androgeni asigură dezvoltarea și menținerea pilozității pubiene și axilare tot timpul vieții. Secreția de estrogeni la bărbat este neînsemnată în condiții normale. De altfel, ambele categorii de hormoni sexoizi sunt implicate mai mult în disfuncțiile corticosuprarenale de tipul sindromului adrenogenital, decât în reglările normale, fiziologice.

#### 13.2.2. HORMONII MEDULOSUPRARENALI

Glanda medulosuprarenală, ca parte componentă atât a sistemului endocrin, cât și a sistemului nervos simpatico-adrenergic, deține un loc aparte în reglările neuro-endocrine. Celulele conținătoare de granule cromafine ale țesutului glandular medulosuprarenal posedă capacitatea de a sintetiza și elibera în sângele circulant trei neurohormoni: adrenalina, noradrenalina și dopamina, denumiți generic catecolamine, datorită nucleului catecolic (nucleu fenolic dihidroxilat) comun al acestora. Dintre cele trei catecolamine circulante, noradrenalina este secretată în mod predominant de terminațiile neuronale simpatice, dopamina are origine mixtă atât nervoasă, cât și glandulară, iar adrenalina este de proveniență exclusiv medulosuprarenală. Țesutul cromafin medular este singurul teritoriu simpatic care conține enzima metilantă a noradrenalinei, indispensabilă formării de adrenalina. Aproximativ 80% din conținutul granulelor cromafine este reprezentat de adrenalina și 15—20% de către noradrenalina. În afara acestora, glandele medulosuprarenale conțin ATP și alte nucleotide, peptide opioide de tipul met-enkefalinei și leu-enkefalinei, serotonină și alte substanțe biologice active.

### 13.2.2.1. Biosinteza, acțiunile și metabolizarea hormonilor medulosuprarenali

Biosinteza catecolaminelor medulosuprarenale se realizează în trepte succesive din aminoacidul tirozină cu ajutorul unor enzime specifice. Etapele biosintezei propuse de Blaschko (1939) și confirmate ulterior de numeroși autori sunt următoarele (fig. 411).

Prima reacție catalizată de enzima tirozin hidroxilaza asigură conversia tirozinei în dihidroxifenilalanină (DOPA) și are caracter limitant asupra producției de catecolamine. Ea necesită oxigen, o tetrahidropteridină și NADPH, noradrenalina inhibând-o prin *feed-back* negativ. Alfa-metiltirozina blochează de asemenea activitatea tirozin hidroxilazei, reducând sinteza de catecolamine cu 60—80%.

A doua treaptă este reprezentată de transformarea DOPA în dopamină cu ajutorul unei decarboxilaze citoplasmice nespecifice, care utilizează piridoxal fosfatul drept cofactor.

Sub influența DOPA decarboxilazei se realizează transformarea DOPA în dopamină, care este preluată apoi de granulele cromafine în vederea formării de noradrenalină. Această a treia etapă necesită participarea dopamin beta-hidroxilazei în prezența unei molecule de oxigen și a unui donator de hidrogen. În aproximativ 15—20% din granule, reacțiile de biosinteză se opresc aici. În 80—85% din granule are loc difuziunea noradrenalinei în citoplasmă pentru a se realiza metilarea ace-

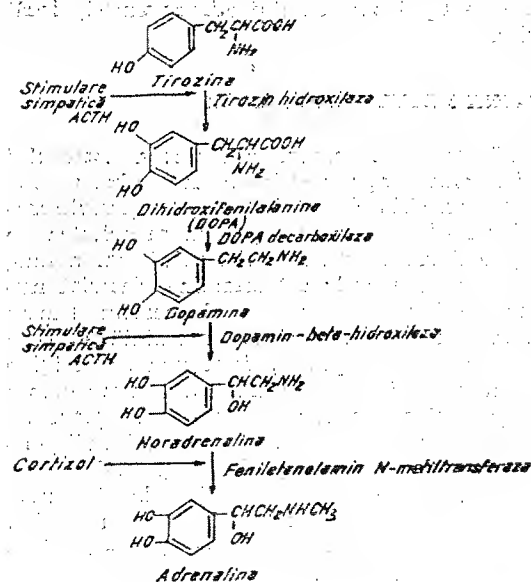


Fig. 411. Biosinteza catecolaminelor și factorii care o activează.

tea de către feniletanolamin N-metiltransferază, folosind S-adenozilmetionina ca donator de metil. Adrenalina este captată apoi de granulele cromafine, unde rămâne stocată până la eliberare, ca principal hormon medulosuprarenal. Captarea și depunerea dopaminei, noradrenalinei și adrenalinei în granulele cromafine este un proces activ care necesită ATP, ioni de magneziu și o proteină specifică, denumită cromogranină. Complexul rezultat conține patru molecule de catecolamine pentru fiecare moleculă de ATP. Conținutul predominant adrenalinic al medulosuprarenalei atinge la om valoarea medie de 1250  $\mu\text{g/g}$  țesut proaspăt (Maas și Landis, 1971). Cu ajutorul precursorilor marcați, s-a stabilit că sinteza adrenalinei este de 1,3  $\mu\text{g/min/g}$  de țesut glandular medulosuprarenal.

Sinteza și stocarea adrenalinei și noradrenalinei în cele două tipuri de granule cromafine este reglată de mai mulți factori. Stimulara inervației simpatice, de exemplu, crescând eliberarea de catecolamine medulosuprarenale, activează tirozin hidroxilaza, ca urmare a îndepărtării *feed-back*-ului negativ exercitat asupra sa de către noradrenalină. Pe de altă parte, cortizolul, activând N-metiltransferaza, intensifică selectiv sinteza adrenalinei (vezi fig. 411).

La rândul său, ACTH potențează atât direct tirozin hidroxilaza și dopamin beta-hidroxilaza, cât și indirect, prin intermediul cortizolului, biosinteza catecolaminelor suprarenale în condiții de stres. Unele medicamente, cum sunt reserpina sau guanetidina, din contră, golesc depozitele de catecolamine din granule, împiedicând refacerea și stocarea acestora, cu consecințe funcționale deprimante asupra tonusului simpaticoadrenergic.

Eliberarea hormonilor catecolaminici se realizează prin exocitoză, sub influența influxului nervos simpatic, cu participarea acetilcolinei ca mediator chimic și a ionilor de calciu ca factor de cuplare a excitației cu secreția. Calciul poate fi înlocuit cu stronțitul sau bariul, dar nu și de către magneziu, care exercită un puternic efect inhibitor asupra eliberării de catecolamine. Eliberarea zilnică bazală a adrenalinei este de 150  $\mu\text{g}$ . Concomitent cu exocitoza acesteia, în timpul stimulării nervoase simpatice se eliberează din granulele secretoare și enzima dopamin beta-hidroxilaza. O mare parte din catecolaminele eliberate, și îndeosebi dopamina, sunt sulfoconjugate în plasmă, reprezentând forma de transport și degradare a acestora fără activitate biologică.

Concentrația plasmatică bazală a adrenalinei libere este de 25—50  $\text{pg/ml}$ . Ea prezintă mari variații normale și patologice. Simpla trecere de la clinostatism la ortostatism determină creșterea adrenalinei cu 30—50%. În timpul efortului fizic intens, creșterea poate atinge 400—500%. Hipoglicemia, de asemenea, crește eliberarea adrenalinei proporțional cu intensitatea acesteia, ajungând, în cazul unei scăderi modeste a glucozei din sânge (60  $\text{mg/dl}$ ), la valoarea de 250  $\text{pg/ml}$ . La rândul său, adrenalina exogenă, în concentrații fiziologice de 150—200  $\text{pg/ml}$ , provoacă hiperglicemie și reacții cardio-vasculare presoare.

Concentrația noradrenalinei din plasmă variază între 70 și 400  $\text{pg/ml}$ . Deși este cu mult mai mare decât a adrenalinei, efectele sale metabolice

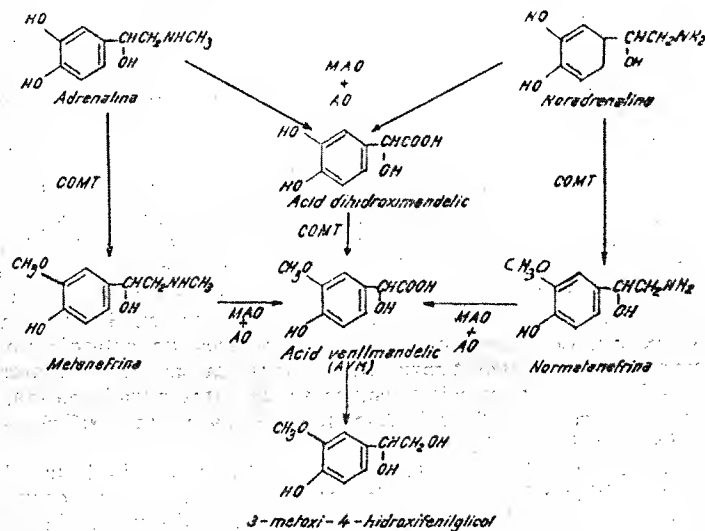


Fig. 412. Căile de metabolizare ale adrenalinei și noradrenalinei.

se produc la doze superioare celor fiziologice. Hipoglicemia, de exemplu, modifică puțin conținutul în noradrenalină al plasmiei, iar aceasta nu crește conținutul în glucoză al sângelui decât la doze foarte mari. De aici rezultă că adevăratul hormon medulosuprarenal este adrenalina. Având timp de înjumătățire scurt, doar de 2—3 minute, atât adrenalina, cât și noradrenalina dispar rapid din plasmă.

Metabolizarea catecolaminelor se efectuează fie prin oximetilare și formare de metanefrină și normetanefrină sub influența enzimelor catecol oximetiltransferaza (COMT), fie prin dezaminare oxidativă cu ajutorul monoaminooxidazei (MAO) și al aldehid oxidazei (AO), urmate de oximetilare de către COMT și transformare în acid vanilmandelic (AVM) (fig. 412).

În cazul dopaminei, produsul de degradare finală este acidul homovanilic. În timp ce AVM urinar reflectă cantitatea totală de adrenalină și noradrenalină tisulară, metanefrina și normetanefrina oferă indicații numai asupra fracției circulante a acestora.

O a treia cale de inactivare este reprezentată de recaptarea ca atare, fără degradare, a catecolaminelor, în granulele de depozit ale țesutului cromafin. Rinichiul excretă sub formă liberă doar 3—5% din cele trei catecolamine. În urina umană normală din 24 de ore se găsesc 3—4 mg AVM, 100—200 μg metanefrină, 150—300 μg normetanefrină, 20—40 μg noradrenalină și 2,5—10 μg adrenalină. Dozarea spectrofluorimetrică a acestora sau a catecolaminelor plasmatice evidențiază gradul de partici-

pare a sistemului simpatico-adrenergic la producerea diverselor reacții neuro-endocrine normale și patologice.

Efectele biologice ale adrenalinei și noradrenalinei eliberate în sângele circulant de către glandele medulosuprarenale și neuronii simpatici depind de afinitatea acestora față de receptorii membranari adrenergici de la nivelul țesuturilor și sunt asigurate de prezența și densitatea celor două tipuri de receptori adrenergici (alfa și beta), cu subtipurile respective (alfa<sub>1</sub> și alfa<sub>2</sub>, beta<sub>1</sub> și beta<sub>2</sub>).

Funcțiile celor patru subtipuri de receptori adrenergici sunt diferențiate atât din punct de vedere al localizării acestora, cât și al acțiunilor fizio-farmacologice exercitate de adrenalină și noradrenalină.

În general, receptorii alfa<sub>1</sub>-adrenergici se găsesc la nivelul vaselor pielii, mucoaselor intestinului, rinichiului, plămânului și creierului, precum și la nivelul uterului, irisului, hepatocitelor și celulelor pancreatice. Stimularea lor provoacă contracția musculaturii netede vasculare, uterine, pupilare și pilomotorii. Pe plan metabolic, ei produc hiperglicemie, ca urmare a activării glicogenolizei hepatice și inhibării secreției de insulină.

Receptorii alfa<sub>2</sub>-adrenergici au sediul presinaptic și excitarea acestora provoacă, printre altele, inhibarea eliberării presinaptice și relaxarea musculaturii netede vasculare și intestinale.

La rândul lor, receptorii beta<sub>1</sub>-adrenergici predomină la nivelul fibrelor miocardice, adipocitelor și celulelor hepatice, producând prin stimularea creșterea contractilității și frecvenței cardiace, lipoliză și glicogenoliză dublată de gluconeogenează.

În sfârșit, receptorii beta<sub>2</sub>-adrenergici se găsesc din abundență atât la nivelul vaselor coronare, cerebrale, al mușchilor striati, bronhiilor, intestinului și miometrului, cât și în pancreas, tiroidă, paratiroide și aparatul juxtaglomerular renal, cu rol vasodilatator și miorelaxant, în primul caz, și stimulator al secrețiilor de glucagon, tiroxină, parathormon și renină, în cel de al doilea.

Principalele acțiuni ale adrenalinei și noradrenalinei mediate de receptorii adrenergici sunt menționate în tabelul XXXVII.

În timp ce noradrenalina acționează cu predominanță asupra alfa-receptorilor adrenergici, adrenalina își exercită efectele asupra ambelor tipuri de receptori. Din interacțiunea catecolaminelor cu receptorii alfa-adrenergici rezultă scăderea cAMP, dublată de creșterea probabilă a cGMP.

Fenomene inverse se produc prin activarea beta-receptorilor adrenergici, reprezentate de creșterea cAMP, ca mesager intracelular. Prin intermediul receptorilor beta<sub>1</sub>-adrenergici, de exemplu, adrenalina produce creșterea glucozei din sânge, ca urmare a activării glicogenolizei hepatice de către fosforilaza stimulată de cAMP.

Concomitent, adrenalina intensifică secreția de glucagon și o inhibă pe cea de insulină. Pe de altă parte, adrenalina activează lipaza din țesutul adipos în vederea eliberării acizilor grași liberi și beta-oxidării lor în mușchi și ficat pentru a-i folosi ca substrat energetic.

TABELUL XXXVII

## Efecte mediate de receptori adrenergici

Receptor (raportul eficienței adrenalină/nor- adrenalină)	Țesut	Localizare predominantă	Efect
alfa <sub>1</sub> (N > A)	Musculatură netedă	Vase sanguine mari Vase subcutanate Vase mezenterice Vase renale Vase hepatice Vene Uter Miometru Iris Capsulă splenică Insule pancreatice Hepatocit Presinaptic	Inhibitor; relaxare intestin
alfa <sub>2</sub> (N = A)	Endocrin Hepatic Neuroni și celule cromafine		
beta <sub>1</sub> (A = N)	Miocard  Țesut adipos Țesut hepatic  Musculatură netedă	Fibră miocardică  Adipocit Celulă hepatică  Intestin	Inotrop + Cronotrop + Batmotrop + Dromotrop + Lipoliză Glicogenoliză cu hiperglicemie Relaxare
beta <sub>2</sub> (A > N)	Musculatură netedă    Endocrin	Vasele mușchilor striați Vase coronare Vase cerebrale Bronhii Intestin Miometru Glucagon Renină Parathormon Tiroxină Calcitonină Gastrină Melatonină	Vasodilatație  Bronhodilatație Relaxare Relaxare Secreție

Paralel cu efectele hiperglicemiante și ceto-gene, adrenalina crește metabolismul bazal de peste 10 ori mai mult decât noradrenalina. Efectele sale metabolice de tip ergotrop sunt potențate de reacțiile cardio-vasculare adecvate deplasării substanțelor rezultate spre țesuturile bene-

ficiare. Sub influența catecolaminelor circulante, debitul cardiac și presiunea sistolică cresc, deplasând cantități mai mari de substanțe nutritive la organele solicitate. Tipic este cazul efortului fizic, în care descărcarea hormonală medulosuprarenală provoacă atât intensificarea depolimerizării glicogenului muscular și reutilizării lactatului rezultat din glicoliza anaerobă, cât și mobilizarea acizilor grași liberi ca material energetic de rezervă.

În afara reacțiilor metabolice și cardio-vasculare de adaptare la diverse solicitări, catecolaminele medulosuprenale produc manifestări psiho-comportamentale de frică—fugă sau furie—luptă pe cale nervoasă centrală.

Un loc important în producerea efectelor biologice ale hormonilor catecolaminici revine și receptorilor dopaminergici. Aceștia sunt, de asemenea, de două feluri: excitatori (DA<sub>1</sub>) și inhibitori (DA<sub>2</sub>). Primii (DA<sub>1</sub>) fiind situați postsinaptic în cord și coronare, rinichi, vasele cerebrale și căile genito-urinare, activarea lor produce natriureză, vasodilatație și creșterea contractilității miocardice. Receptorii dopaminergici inhibitori (DA<sub>2</sub>) sunt localizați presinaptic pe terminațiile periferice și centrale ale neuronilor adrenergici. Prin intermediul lor se realizează la nivel central modularea excitabilității căilor extrapiramidale și inhibiția secreției de prolactină de către PIF (dopamină).

În afara stimulării receptorilor dopaminergici propriu-ziși, dopamina în doze mici activează și receptorii beta<sub>1</sub>-adrenergici de la nivelul fibrelor miocardice, determinând efecte inotrop, cronotrop și batmotrop pozitive. Acestea apar însă evidente în timpul stresului, când atât medulosuprarenala, cât și nervii adrenergici devin temporar dopaminergici, ca urmare a activării mai mult a tirozin hidroxilazei decât a dopamin beta-hidroxilazei. În general, descărcările prelungite de catecolamine produc scăderea numărului de receptori adrenergici, iar simpatectomia chimică sau chirurgicală crește numărul și sensibilitatea receptorilor la catecolaminele circulante.

Reglarea secreției medulosuprarenale se realizează pe cale predominant nervoasă, cu participarea centrilor adrenalinosecretori intraventriculari. Aceștia se găsesc larg distribuiți de-a lungul întregului ax cerebro-spinal, de la măduva cervico-dorsală, până la nivelul hipotalamusului posterior. Excitarea directă sau reflexă a centrilor noradrenalinosecretori provoacă o puternică descărcare de catecolamine suprarenale, cu condiția ca nervii splanhnici să fie intacti. Secționarea acestora scade brutal secreția de catecolamine, până la 1/100 din debitul secretor bazal, realizând o adevărată secreție paralică, iar distrugerea măduvei cervico-dorsale produce șocul spinal.

Neuronii preganglionari spinali ai splanhnicului fiind sub dependența structurilor nervoase simpatice din bulb și hipotalamus, excitarea lor directă sau reflexă intensifică secreția de catecolamine simpatico-adrenale. Eliberarea predominantă de adrenalină asigură, împreună cu descărcările hormonale hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale, reacțiile de apărare și rezistență la numeroasele suprasolicitări stresante normale

și patologice ale organismului. Făcând parte integrantă din reacțiile neuro-endocrino-metabolice adaptative la variațiile mediului extern sau intern, secreția de hormoni catecolaminici este stimulată atât prin relații intercentrale directe, de către stările de încordare neuro-psihică, anxietate, emoții sau durere, cât și neuro-reflex, de către anoxie, hemoragii, traumatisme, hipoglicemie, expunere la frig, efort fizic și alte solicitări stresante. Descărcările hormonale medulosuprenale însoțesc creșterea tonusului vegetativ simpatic, potențând și prelungind în timp efectele activării nervoase simpatico-adrenergice. La producerea reacțiilor adrenergice integrate participă și factorii umorali activatori ai secreției de catecolamine, cum sunt acetilcolina, ionii de potasiu, histamina, bioxidul de carbon și cataboliții acizi în general. La rândul lor, catecolaminele circulante provoacă — prin intermediul zonelor reflexogene sino-carotidiană și endocardio-aortică — reacții cardio-vasculare și metabolice compensatoare de tip depresor, în vederea restabilirii tonusului simpatico-adrenergic bazal. La autoreglarea neuro-reflexă se adaugă reglarea locală atât a biosintezei catecolaminelor hormonale, cât și a sensibilității receptorilor adrenergici, anterior menționate. În felul acesta, controlul funcției medulosuprenale se realizează la două niveluri: al secreției de catecolamine și al receptorilor simpatico-adrenergici tisulari.

### 13.3. GONADELE

Gonadele sunt glande mixte cu structură și funcții diferite la bărbat și femeie, indispensabile dezvoltării organelor genitale, gametogenezei și reproducerii.

Reprezentate de testicule la bărbat și de ovare la femeie, gonadele îndeplinesc, ca și pancreasul, o dublă funcțiune:

— exocrină, de formare a spermatozoizilor la bărbat și a ovocitelor la femeie;

— endocrină, de sinteză și secreție a hormonilor androgeni, estrogeni și progestativi sau gestageni.

Sexul, deși are determinare genetică, dezvoltarea caracterelor sexuale primare (gonade și organe genitale externe) și secundare (conformație somatică, pilozitate, glande mamare, comportament psihic etc.) depind de secreția internă a gonadelor. Acestea prezintă particularități morfo-funcționale specifice celor două sexe.

#### 13.3.1. GONADELE FEMININE

Ovarele, ca gonade feminine, sunt sediul atât al proceselor de formare și expulzare periodică a celulelor sexuale feminine, cât și al secreției de hormoni estrogeni și progestativi, cu acțiuni diferențiate asupra organelor genitale externe.

Funcția exocrină a ovarelor este reprezentată de procesele de ovogeneză și ovulație, influențate de hormonii gonadotropi hipofizari.

**Ovogeneza**, ca proces de formare și maturare a gameților feminini, începe încă din perioada fetală și se termină la menopauză. La pubertate, numărul foliculilor primordiali este de 300 000—400 000. Dintre aceștia, doar 350—400 se maturează, participând la procesul de ovulație. Restul foliculilor degenerază, devenind atrezici. Maturarea se realizează prin trecerea de la stadiul de folicul primordial, constituit dintr-un ovocit situat excentric și înconjurat de un singur strat de celule granulare (foliculare), la stadiul de folicul primari și secundari. Aceștia din urmă sunt foliculi cavitari sau antrali, în care ovocitul, cu diametrul de 100—150  $\mu$ m, este înconjurat de mai multe straturi de celule foliculare (granuloase și tecale), prevăzute cu proprietăți secretoare de lichid folicular. Sub influența FSH hipofizar, unul din foliculii secundari de la suprafața ovarului se maturează periodic după menstră, transformându-se în folicul de Graaf, sau terțiar. Acesta este deplin constituit între zilele a 10-a și a 14-a de la începutul ciclului menstrual. El apare ca o veziculă destinsă de lichidul folicular din cavitatea antrală, în care ovulul matur atinge 200  $\mu$ m în diametru, prezentând un nucleu veziculos situat excentric.

Datorită presiunii intrafoliculare crescândă se produce dehiscența foliculului vezicular, urmată de eliminarea ovulului în cavitatea peritoneală. Acest proces complex de rupere și eliminare a ovulului, denumit *ovulație*, se realizează sub influența predominantă a LH hipofizar în ziua a 14-a la femeie cu ciclul sexual normal de 28 de zile. Spre deosebire de FSH, care asigură maturarea foliculară, LH este necesar atât finalizării procesului de creștere foliculară, cât și ovulației și formării ulterioare a corpului galben.

La maturarea și expulzia lunară a unui singur ovul, determinată de efectul sinergic al FSH și LH, contribuie și hormonii estrogeni eliberați de foliculul mai dezvoltat, ca factori locali de stimulare atât a proliferării celulelor granulare, cât și a numărului de receptori pentru FSH, în vederea creșterii sensibilității acestora la gonadostimulina respectivă.

Concomitent cu dezvoltarea foliculului supus maturării, se produc involuția și atrezia foliculilor din jur, cu participarea unui factor inhibitor al maturării foliculare (OMI) de natură peptidică, rezultat din acțiunea enzimelor proteolitice eliberate de celulele granuloase ale foliculului dominant.

După expulzare, ovulul este atras și dirijat spre trompa uterină în vederea eventualei fertilizări. În acest timp continuă diviziunea meiotică, determinând perfectarea ovulului haploid cu 23 de cromozomi și apariția corpiilor polari. Elementele reziduale ale foliculului rupt formează — sub influența LH hipofizar — o nouă structură endocrină, corpul galben. Acesta va contribui prin hormoni progestativi eliberați la optimizarea condițiilor de implantare, menținerea și dezvoltarea zigotului în cavitatea uterină până la formarea placentei, în cazul când a avut loc fertilizarea. Dacă nu s-a produs fertilizarea, corpul galben începe să regreseze după 12 zile de la ovulație, prezentând fenomene de luteoliză și necroză progresivă, ce duc la formarea unei cicatrice avasculare denumite



corpus albicans. Involuția corpului galben, fiind însoțită de reducerea brutală a secreției sale hormonale, va determina în următoarele 48 de ore vasospasmul stratului vascular al endometriului și necroza acestuia. Prezentând numeroase zone hemoragice, endometrul necrozat se va descuama și elimina împreună cu mici cantități de sânge (50—100 ml) în zilele care urmează, sub forma fluxului menstrual. Acesta este incoagulabil, din cauza prezenței unei fibrinolizine eliberate de la nivelul endometriului necrotic. În 3—5 zile de la începutul menstruației, pierderea de sânge încetează odată cu reepitelizarea endometriului, permițând reluarea ciclului utero-ovarian. Conținutul bogat în leucocite al fluxului menstrual crește rezistența la infecție a uterului denudat în timpul menstruației.

**Funcția endocrină a ovarelor** constă în secreția a două feluri de hormoni sexuali feminini — *hormonii estrogeni*, produși de celulele foliculare, și *hormonii progestativi*, eliberați de corpul galben. În timp ce hormonii estrogeni sunt secretați la femeia gravidă de celulele interstițiale (tecale) ale foliculului dominant în plină maturare, hormonii progestativi sunt produși de secreție ai celulelor luteale din corpul galben.

Din punct de vedere chimic, hormonii ovarieni aparțin hormonilor cu structură sterică, având la bază nucleul ciclopentanoperhidrofenantronic. Ei sunt sintetizați, ca și hormonii corticosteroidi, din colesterolul preluat din sânge sau sintetizat din acil coenzima A, trecând prin etape intermediare de pregnenolon, progesteron și testosteron (fig. 413).

În cazul estrogenilor, secreția este asigurată aproape exclusiv de ovare, în afara gravidității, și în mod predominant de către placenta, în timpul sarcinii. Principalul hormon estrogen este *beta-estradiolul*. Din aceeași categorie face parte *estrona*, rezultată din transformarea testosteronului la nivel tisular, și *estriolul*, ca produs de degradare hepatică a celor doi hormoni estrogeni. Proprietățile estrogenice ale beta-estradiolului sunt de 12 ori mai puternice decât ale estronei și de 80 de ori mai intense decât ale estriolului. Pentru acest motiv, beta-estradiolul este considerat hormonul estrogenic major, deși nici estrona nu este de neglijat.

Dintre hormonii progestativi sau gestageni, cel mai important este *progesteronul*. La femeia gravidă, acesta este secretat în cantități mari numai în cea de-a doua parte a ciclului ovarian de către corpul galben. La gravide, progesteronul este secretat și de placenta, mai ales din luna a 4-a de sarcină. Mici cantități de 17-hidroxiprogesteron sunt eliberate concomitent cu progesteronul, atât în afara, cât și în timpul sarcinii.

Transportul estrogenilor și progesteronului în sânge se realizează sub formă legată cu albuminele și în mai mică măsură cu globulinele din plasmă. Legătura cu proteinele plasmatice este însă slabă, permițând eliberarea rapidă a hormonilor spre țesuturi, în 5—20 de minute. Ficatul conjugă o mare parte din estrogeni, transformându-i în glucuronizi și sulfati, pentru a fi apoi excretați prin bilă și urină. Restul de estrogeni activi (estradiol și estronă) este convertit de ficat în estriol inactiv. În insuficiența hepatică, activitatea estrogenilor apare crescută datorită inactivării lor deficitare.

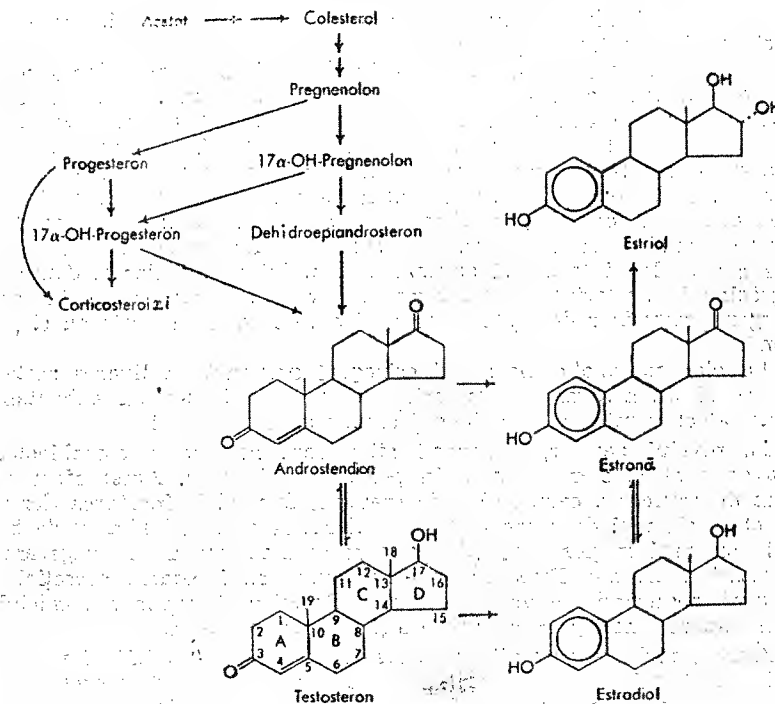


Fig. 413. Biosinteza hormonilor gonadali.

Soarta progesteronului circulant depinde, de asemenea, de capacitatea de inactivare a ficatului. Principalul produs de degradare a progesteronului este pregnandiul. În afara acestuia, alți derivați inactivi sunt formați la nivel hepatic în minutele următoare lansării progesteronului în circulație. Pregnandiul urinar, reprezentând aproximativ 10% din progesteronul circulant, dozarea acestuia oferă indicații asupra secreției ovarice de progesteron.

**Acțiunile și funcțiile hormonilor ovarieni** sunt multiple și specifice estrogenilor și progesteronului. Ele privesc atât caracterele sexuale primare, cât și caracteristicile secundare ale sexului.

În cazul estrogenilor, funcția principală a acestora este de a stimula creșterea și proliferarea celulară la nivelul organelor sexuale și al altor țesuturi implicate în reproducere. Efectele asupra uterului și organelor genitale externe sunt neînsemnate în timpul copilăriei. Odată cu pubertatea, secreția de hormoni estrogeni, crescând sub influența gonadotrofinelor hipofizare de peste 20 de ori, stimulează dezvoltarea uterului, trompelor, vaginului și labiilor. În plus, estrogenii transformă epiteliul

vaginal din cuboidal în stratificat, care este mai rezistent la traume și infecții decât epiteliul prepuberal.

Mai importante decât creșterea în dimensiuni a organelor genitale sunt modificările care au loc la nivelul endometriului. Sub influența estrogenilor se produc proliferarea stromei endometriale și dezvoltarea glandelor implicate în nutriția ovulului implantat în mucoasa uterină. La nivelul trompelor uterine se produc fenomene proliferative similare celor din endometru, dublate de intensificarea motilității cililor în vederea deplasării ovulului fertilizat spre cavitatea uterină. Concomitent, estrogenii stimulează creșterea și dezvoltarea sânilor la femeie, ca urmare a dezvoltării țesutului stromal, sistemului canalicular și depunerii de grăsime în teritoriul glandular mamar. Transformarea țesutului mamar în organ producător de lapte este realizată de către progesteron și prolactină.

Pe plan metabolic, hormonii estrogeni provoacă activarea sintezei proteice și intensificarea depunerii de grăsime în țesutul subcutanat. Aceste efecte sunt însă mai slabe decât ale testosteronului.

La nivelul oaselor, estrogenii stimulează activitatea osteoblastelor și favorizează creșterea rapidă în perioada pubertății. Acest efect este urmat de osificarea cartilajului de creștere, ducând la încetarea dezvoltării staturei mai devreme la femeie decât la bărbat. Deficitul de hormoni estrogeni în perioada de creștere se însoțește de o exagerare a dezvoltării staturei. După menopauză, odată cu încetarea secreției de estrogeni, reducându-se activitatea osteoblastelor și depunerea calciului în oase, apare tendința la osteoporoză și la fracturi osoase.

Asupra pielii, estrogenii acționează în sensul îmbunătățirii vascularizației și a supleței sale. Apariția acneei ține mai mult de secreția crescută a androgenilor adrenalini, decât de estrogenii ovarieni. Asemănarea chimică cu hormonii corticosteroizi le conferă proprietăți slabe mine-ralocorticoide, de reținere a sodiului și apei la nivelul tubilor renali. La nivel celular, hormonii estrogeni se combină cu un receptor citoplasmatic care îi transportă la nucleu. În nucleu, estrogenii acționează asupra ADN cromozomial, determinând procesul de transcripție și formare a ARN care, difuzat în citoplasmă, va intensifica sinteza de proteine până la alterarea funcției celulare.

Progesteronul își exercită efectele biologice mai ales la nivelul endometriului uterin, determinând modificări ale secreției în cea de a doua jumătate a ciclului sexual feminin, în vederea nădării ovulului fertilizat. La acestea se adaugă scăderea frecvenței contracțiilor uterine pentru a preveni expulzia ovulului implantat. În același sens este influențată mucoasa trompelor uterine, pentru a asigura nutriția ovulului în timpul deplasării sale spre uter. La nivelul sânilor, progesteronul pregătește glanda mamară pentru secreția lactată. El provoacă proliferarea celulelor alveolare și dezvoltarea lobulilor și acinilor glandulari, asupra cărora va acționa apoi prolactina, ca hormon stimulant al secreției lactate.

Contrar estrogenilor, progesteronul exercită efecte catabolice asupra proteinelor tisulare și creșterea secreției de sodiu și apă. Dacă, în tim-

pul ciclului sexual normal, efectele catabolice nu sunt semnificative, ele contribuie la mobilizarea proteinelor în timpul sarcinii, pentru a folosi creșterii fătului. La rândul lor, efectele natriuretice și diuretice au la bază competiția dintre progesteron și aldosteron de la nivelul epiteliului tubular renal pentru un receptor comun. Combinarea acestuia cu progesteronul împiedică activarea resorbției tubulare de sodiu și apă de către aldosteron. În afara efectelor periferice, progesteronul crește excitabilitatea centrilor cardio-respiratori și termoreglatori. Prin acest mecanism se produc activarea respirației, accelerarea pulsului și creșterea temperaturii matinale cu 0,3—0,5°C în faza luteală a ciclului utero-ovarian lunar.

### 13.3.1.1. Ciclul ovarian endometrial și menstruația

Datorită efectelor diferite ale hormonilor estrogeni și progestativi asupra sferei genitale, variațiile periodice ale activității secretorii ovariene produc o serie de modificări specifice la nivelul mucoasei uterine. Acestea constituie ciclul endometrial ce urmează celui ovarian cu durata medie de 28 de zile. Spre deosebire de ciclul ovarian, care este dominat de gonadotrofinele hipofizare, cel uterin (endometrial) este sub controlul hormonilor ovarieni. Variațiile concentrațiilor plasmatice ale gonadotrofinelor (FSH, LH) și hormonilor ovarieni din timpul ciclului sexual normal sunt ilustrate în figura 414.

Ciclul endometrial poate fi împărțit din punct de vedere fiziologic în trei faze secvențiale: foliculară, ovulatorie și luteală.

Faza foliculară, sau proliferativă, este faza inițială a ciclului utero-ovarian lunar, cu durata medie de 14 zile, în care mucoasa uterină proliferază sub influența estrogenilor, secretați în cantități crescânde de către foliculul de Graaf în curs de maturare. În această fază se realizează refacerea endometriului descumant și eliminat în timpul fluxului menstrual, pe seama proliferării celulelor stromale și epiteliale. Dacă în prima jumătate a fazei foliculare este crescută numai secreția de FSH, urmată de creșterea progresivă a secreției de estrogeni, în cea de a doua jumătate predomină creșterea acestora, urmată de scăderea FSH și descărcarea preovulatorie a LH.

Faza ovulatorie, cu durată de 1—2 zile, culminează cu spargerea foliculului maturat și eliminarea ovulului sub influența LH hipofizar. Creșterea concentrației plasmatice a acestuia de

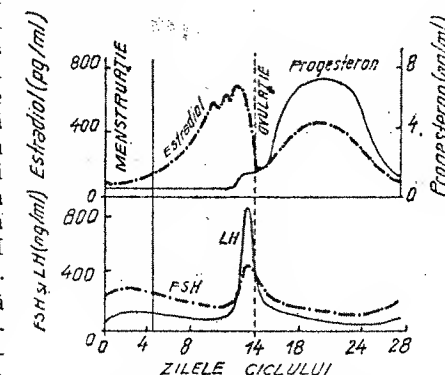


Fig. 414. Variațiile hormonilor gonadali din timpul ciclului ovarian la femeie.

6—10 ori cu aproximativ două zile înainte de ovulației, urmată de scăderea estrogenilor (faza preovulatorie), constituie condiția obligatorie a ruperii și expulziei ovulului spre cavitatea uterină.

Faza luteală are o durată constantă de 13—14 zile și sfârșește cu eliminarea ovulului odată cu mucoasa uterină descumată, ca urmare a degradării sale în lipsa hormonilor ovarieni. Fluxul menstrual, apărut la sfârșitul fazei luteale și începutul fazei proliferative, are la bază modificări ciclice ale activității secretorii exocrine și endocrine ovariene generate de gonadotrofinele hipofizare cu răspuns corespunzător uterin. Variațiile în plus sau în minus ale ciclului sexual lunar se datoresc, în majoritatea cazurilor, capacității variabile de refacere a endometriului din timpul fazei proliferative (estrogene) a ciclului.

### 13.3.1.2. Reglarea secreției ovariene

Funcția secretorie ovariană depinde de interacțiunea dintre neurohormonii hipofizotropi hipotalamici, gonadotrofinele adenohipofizare și hormonii steroizi ovarieni. Hipotalamusul este sediul proceselor de control integrat al secreției ciclice de hormoni eliberatori ai gonadotrofinelor hipofizare (FSH și LH). Deși s-a emis ipoteza existenței a doi factori eliberatori hipotalamici pentru fiecare din cele două gonadotrofine, majoritatea autorilor admit că hormonul eliberator de LH (LHRH, *luteinizing hormone releasing hormone*) asigură eliberarea succesivă a ambelor gonadotrofine hipofizare. LHRH (gonadoliberina) sau GnRH (*gonadotrophin releasing hormone*) este un decapeptid, secretat de regiunea medio-bazală a hipotalamusului sub influența unui centru din aria preoptică, ce cauzează variațiile ciclice ale secreției ovariene, și a altuia din hipotalamusul posterior, implicat în modificările eliberării de gonadotrofine produse de factorii psihiici. Pe plan funcțional, s-a descris un centru tonic în regiunea hipotalamică ventro-mediană și un centru ciclic în nucleii: preoptic, suprachiasmatic și arcuat. Ambii centri sunt dependenți de aria hipotalamică posterioară. La rândul său, centrul ciclic primește impulsuri senzoriale vizuale, auditive, olfactive și tactile de la analizatorii respectivi. Alte structuri nervoase centrale sunt, de asemenea, interesate în modularea secreției de LHRH. Din această categorie fac parte nucleul amigdalian, implicat în comportamentul sexual, și fasciculul arcuat, cu rol în vorbire, a căror stimulare determină eliberare masivă de LHRH în sângele portal hipofizar.

Sinteza și eliberarea pulsatilă de LHRH este reglată atât prin *feed-back* scurt de LH hipofizar, cât și prin *feed-back* lung de către hormonii ovarieni cu participarea acetilcolinei, noradrenalinei, dopaminei, serotoninei și GABA ca mediatori chimici. Estradiolul și progesteronul modulează eliberarea ciclică a gonadotrofinelor hipofizare prin efectele bifazice produse de *feed-back*-ul negativ și cel pozitiv exercitate la nivelul gonadostatului hipotalamic și hipofizei anterioare (fig. 415). La controlul secreției hipotalamo-hipofizare de către hormonii ovarieni participă și inhibina, compusă din două subunități peptidice (A și B), legate printr-o

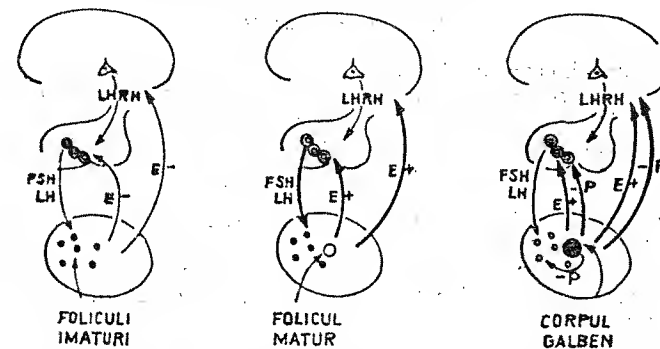


Fig. 415. Autoreglarea gonadotrofinelor hipofizare de către hormonii ovarieni. E-, inhibiție estrogenică. E+, activare estrogenică. P-, inhibiție progesteronică.

punte disulfidică, secretată de corpul galben. Aceasta contribuie la inhibarea secreției de LH și FSH la sfârșitul fazei luteale a ciclului ovarian lunar.

Efectul inhibitor maxim este realizat însă de estradiol. Administrarea acestuia suprimă secreția tonică și ciclică de FSH, în timp ce ovariectomia o crește. În afara *feed-back*-ului negativ exercitat de estrogeni asupra secreției de FSH la sfârșitul fazei proliferative a ciclului ovarian lunar, estradiolul este responsabil de *feed-back*-ul pozitiv produs asupra secreției predominante de LH din perioada preovulatorie a foliculului maturat, ca urmare a modificărilor de reactivitate ale complexului hipotalamo-hipofizar și comutării efectelor LHRH pe receptorii celulelor hipofizare secretoare de LH. Descărcarea maximă de LH și, în mai mică măsură, de FSH din perioada preovulatorie asigură ovulația și dezvoltarea corpului galben secretor de progesteron. Secreția crescândă a acestuia devenind maximă în zilele a 8-a -- a 9-a ale fazei luteinice contribuie, împreună cu inhibina, la suprimarea *feed-back*-ului pozitiv estrogenic, urmată de deprimarea secreției hipotalamo-hipofizare și de involuție utero-ovariană premenstruală. Totodată, progesteronul inhibă prin acțiunea directă dezvoltarea foliculară.

Eliberarea hipotalamusului și hipofizei anterioare de sub controlul inhibitor al progesteronului și estrogenilor spre sfârșitul ciclului sexual feminin permite FSH, chiar din prima zi a menstruației, să crească de 2—3 ori, pentru a iniția dezvoltarea și maturarea unui nou folicul dominant. Așadar, nu numai activitatea secretorie a ovarelor este reglată de complexul hipotalamo-hipofizar, ci și secreția ciclică de LHRH hipotalamic și gonadotrofine hipofizare se află sub controlul permanent al secreției hormonale ovariene de la pubertate până la menopauză. În timp ce scăderea secreției de FSH are loc sub influența creșterii concentrației estrogenilor din plasmă, cea a LH se realizează cu participarea predominantă a progesteronului.

## 13.3.1.3. Pubertatea

Pubertatea începe la vârsta de 11—15 ani, odată cu intrarea în stare de activitate secretorie a ovarelor sub influența gonadotrofinelor hipofizare. Dacă în timpul vieții fetale ovarele erau active datorită gonadotrofinei corionice secretate de placentă, după naștere ele devin inactive până în perioada prepuberală (8—10 ani). Creșterea progresivă a secreției de gonadotrofine hipofizare (FSH și LH) duce la instalarea vieții sexuale, respectiv a pubertății, și la apariția menstruației (menarha). Acestea se datoresc maturării structurilor nervoase centrale, cum ar fi sistemul limbic, care controlează activitatea tonică și ciclică a centrilor hipotalamici secretori ai celor două gonadotrofine, cu răsunetul corespunzător utero-ovarian.

## 13.3.1.4. Menopauza

Menopauza corespunde încetării activității secretorii a ovarelor la vârsta de 45—50 de ani, când s-a epuizat stocul de foliculi primordiali, capabili de maturare sub influența FSH hipofizar. Pe măsură ce numărul foliculilor primordiali scade, ciclul ovarian devine neregulat, iar secreția insuficientă de estrogeni și progesteron nu mai poate inhiba eliberarea succesivă de FSH și LH hipofizari, necesară activității secretorii ciclice a ovarelor. În lipsa hormonilor ovarici, complexul hipotalamo-hipofizar continuă să secrete mari cantități de gonadotrofine, fără răspuns uterin generator de flux menstrual. În aproximativ 15% din cazuri, lipsa estrogenilor provoacă bufeuri de căldură, dispnee, oboseală, anxietate și chiar dereglări psihice trecătoare.

## 13.3.2. GONADELE MASCULINE

Testiculele, ca și ovarele, posedă o dublă funcție secretorie: exocrină și endocrină.

## 13.3.2.1. Funcția exocrină a testiculelor

Funcția exocrină constă în capacitatea testiculelor de a produce spermatozoizi (gameți masculi) sub influența hormonilor gonadotropi hipofizari.

Spermatogeneza apare la vârsta de 12—13 ani în tubii seminiferi și continuă în tot restul vieții, parcurgând două principale etape. În prima etapă au loc procese de proliferare și înmulțire prin diviziune mitotică a celulelor epiteliale germinale, denumite spermatogonii.

Etapa a doua, de creștere și maturare a acestora, este dominată de diviziunea meiotică, formatoare de cromozomi nepereche. Spermatogoniile dispuse în 2—3 straturi de-a lungul marginii externe a epitelului tubular se transformă după mai multe diviziuni în spermatocite primare și secundare. Din spermatocite rezultă, printr-o nouă diviziune mitotică, spermatidele. Prin pierderea unei părți a citoplasmei, reorganizarea cro-

matinei nucleare și alungirea restului celular al spermatidelor, rezultă în săptămânile următoare spermatozoizii, constituiți din cap și coadă. Capul este format de nucleul condensat al celulei, acoperit de o membrană plasmatică fină, prevăzută în cele 2/3 anterioare cu o formațiune capsulară, denumită *acrozom*. Acesta conține enzime proteolitice similare celor din lizozomi, inclusiv hialuronidază, în vederea digेरării filamentelor de proteoglicani ai membranei ovulare și a fertilizării ovulului. Coada spermatozoidului este formată dintr-un filament axial, constituit din 11 microtubuli, denumit axonemă, o membrană fină de acoperire a acesteia și din mitocondrii dispuse în segmentul proximal al cozii. Mișcarea flagelară a cozii este asigurată de energia rezultată din scindarea ATP mitocondrial, de către ATPaza filamentară. Întregul proces de formare și maturare a spermatozoidelor durează 70—75 de zile. Un rol important în spermatogeneză revine celulelor Sertoli. Acestea sunt celule mari, dispuse printre elementele constitutive ale epitelului germinal de la membrana bazală până în lumenul tubilor seminiferi, cu rol nutritiv și secretor al lichidului spermatic cu pH alcalin (7,5—8,2). Totodată, celulele Sertoli contribuie la transformarea spermatidelor în spermatozoizi și la eliberarea unor factori hormonal reglatori ai spermatogenezei, cum sunt estradiolul, inhibina și factorul inhibitor müllerian.

După formarea în tubii seminiferi, spermatozoizii sunt supuși unui proces de migrare spre epididim, canalul deferent și veziculele seminale. La nivelul epididimului, spermatozoizii se maturează, devenind capabili de motilitate și fertilizare. Mobilitatea spermatozoidelor maturi variază între 1—4 mm pe minut. Veziculele seminale nu sunt loc de depozitare a spermei, ci organe secretoare de prostaglandine, fructoză și fibrinogen. În timpul procesului de emisiune a spermei, veziculele seminale secretă un material mucoid bogat în substanțe nutritive și prostaglandine în canalul ejaculator. În timp ce substanțele nutritive (fructoză, acid ascorbic, fosfați, calciu etc.) asigură supraviețuirea spermatozoidelor până în momentul fertilizării ovulului, prostaglandinele favorizează fertilizarea, făcând mai receptiv mucusul cervical la spermă și intensificând contracțiile peristaltice inverse ale uterului și trompelor în vederea deplasării spermei spre ovar.

La rândul său, lichidul prostatic contribuie prin pH-ul alcalin la neutralizarea pH-ului acid al secreției vaginale și la creșterea motilității și fertilității spermatozoidelor. Acesta este bogat în citrați și fosfați de calciu, precum și în fosfatază acidă, a cărei concentrație crește în cancerul de prostată. Sperma finală este un lichid vâscos, de culoare alb-gălbui, cu reacție slab alcalină și miros caracteristic, ce conține aproximativ 100 000 de spermatozoizi pe ml. Limita de fertilizare variază în jurul a 20 000 de spermatozoizi pe ml.

Reglarea hormonală a spermatogenezei. Transformarea în trepte a celulelor germinale primordiale ale tubilor seminiferi în spermatozoizi maturi se realizează cu ajutorul mai multor factori hormonal. Printre aceștia figurează FSH, LH și hormonul de creștere, ca produși de se-

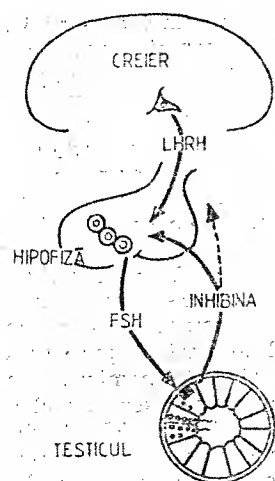


Fig. 416. Reglarea hipofizară a spermatogenezei.

creție adenohipofizari, precum și testosteronul și estrogenii, ca hormoni gonadali.

FSH hipofizar intervine mai ales în etapa finală de transformare a spermatozoidelor în spermatozoizi (spermiație), cu participarea obligatorie a celulelor Sertoli. În lipsa sa, procesul de spermiație nu are loc. Pe de altă parte, LH stimulează celulele Leydig secretoare de testosteron. Acesta este indispensabil atât diviziunii mitotice, formatoare de spermatoците, cât și diviziunii meiotice, de conversie a spermatoцитului primar în spermatoцит secundar.

Hormonul de creștere stimulează procesele metabolice bazale ale testiculelor, inițiind diviziunea mitotică a spermatogoniilor și transformarea lor în spermatoците. În sfârșit, estrogenii secretați de celulele Sertoli stimulate de FSH participă, alături de testosteron, la maturarea spermatozoidelor. La rândul său, spermatogeneza inhibă secreția de FSH hipofizar prin intermediul inhibinei eliberate de celulele Sertoli.

Inhibina este o glicoproteină cu greutate moleculară între 10 000 și 30 000 de daltoni, izolată din culturi de celule Sertoli și prevăzută cu proprietatea de a inhiba secreția de FSH prin relații de *feed-back* negativ. În timp ce FSH stimulează celulele Sertoli pentru a asigura nutriția și dezvoltarea spermatozoidelor, inhibina eliberată de celulele Sertoli inhibă secreția de FSH (fig. 416). Astfel se menține ritmul constant al spermatogenezei necesar funcției normale de reproducere la bărbat.

### 13.3.2.2. Funcția endocrină a testiculelor

Această funcție constă în secreția hormonilor androgeni de către celulele Leydig situate în interstițiul dintre tubii seminiferi. Acestea constituie aproximativ 20% din masa testiculară. Rolul endocrin a fost cercetat cu ajutorul ablațiilor și grefelor testiculare sau al tratamentului de substituție cu preparate hormonale. Consecințele ablației diferă, în funcție de vârstă. Înainte de pubertate, castrarea oprește dezvoltarea organelor sexuale și împiedică apariția caracterelor secundare și a instinctului sexual. La adult, efectele castrării sunt mai puțin evidente, limitându-se la involuția organelor sexuale și reducerea virilității. Administrarea de extracte totale sau hormoni androgeni îndepărtează consecințele funcționale și metabolice ale ablației ori insuficienței testiculare produse atât înainte de pubertate, cât și la adult.

Hormonii sexuali masculini (androgeni) sunt *testosteronul*, *dihidrotestosteronul* și *androstendionul*. Toți sunt compuși steroizi sintetizați din colesterol sau din acetil coenzima A de către celulele Leydig testi-

culare și în mai mică măsură de celulele producătoare de androgeni ale zonei reticulate corticosuprarenale. Secreția zilnică de testosteron (7 mg/zi la adult) predomină de departe asupra celorlalți doi hormoni testiculari și, de aceea, acesta este considerat principalul hormon androgen, deși o mică parte este convertit la nivel tisular cu ajutorul 5-alfa steroid reductazei în derivatul său mai activ, dihidrotestosteronul. Datorită acestui fapt, testosteronul a fost considerat drept prohormon al dihidrotestosteronului. Concentrația plasmatică a hormonilor testiculari este de 200–300 ng/dl până la pubertate și 600–700 ng/dl la adult (testosteron = 590 ng/dl).

După lansarea în circulație, testosteronul se găsește sub formă legată de o albumină sau globulină plasmatică timp de 15–30 de minute. O parte din testosteronul circulant este fixat în țesuturi și transformat în dihidrotestosteron sau 5-alfa-androstandiol, iar restul este degradat în produși inactivi la nivel hepatic, în vederea eliminării sub formă conjugată pe cale intestinală sau urinară.

Funcțiile testosteronului sunt intim legate de dezvoltarea caracterelor sexuale primare și secundare la bărbat. În cursul vieții fetale și în săptămânile următoare nașterii, secreția de testosteron este stimulată de gonadotrofina corionică de origine placentară. Ulterior, secreția de testosteron încetează, până la declanșarea pubertății sub influența gonadotrofinelor hipofizare. După 50 de ani, ea scade rapid, ajungând la 20% din valoarea maximă la vârsta de 80 de ani.

În timpul dezvoltării fetale, testosteronul favorizează creșterea organelor genitale specifice sexului și coborârea testiculelor în scrot în ultimele două luni de gestație. În cazul în care coborârea nu a avut loc înainte de naștere, administrarea de testosteron sau de gonadotrofină hipofizară stimuloare a secreției celulelor Leydig o va realiza în zilele sau săptămânile care urmează.

La pubertate, secreția de testosteron stimulează dezvoltarea atât a organelor genitale până la vârsta de 20 de ani, cât și a caracterelor sexuale secundare (pilozitate pubiană, toracică și facială, îngroșarea vocii și pielii, dezvoltarea musculaturii scheletice etc.). Proprietățile stimulante cutanate, soldându-se cu hipersecreția glandelor sebacee, determină adeseori acnee la adolescenți.

Efectele biologice ale hormonilor testiculari pot fi clasificate după locul sau modul lor de acțiune în androgenice și anabolice.

La rândul lor, efectele androgenice sunt parțial definite în cazul testosteronului și dihidrotestosteronului atât în perioada fetală, cât și în timpul creșterii pubertare. Astfel, în timp ce testosteronul stimulează în perioada fetală dezvoltarea diferențiată a epididimului, vaselor deferente și veziculelor seminale, dihidrotestosteronul asigură formarea penisului, urètrei peniene, scrotului și prostatei. În timpul creșterii pubertare, testosteronul stimulează mai ales spermatogeneza și dezvoltarea penisului, veziculelor seminale, laringelui și musculaturii scheletice, iar dihidrotestosteronul acționează cu predominanță asupra prostatei, scrotului, piloziității, glandelor sebacee și secreției prostatice. Pe plan comportamental,



testosteronul stimulează potența și libidoul. La adult, efectele androgenice ale celor doi hormoni testiculari sunt intricate și întregite de cheile, îngroșarea pielii și anumite particularități ale efectelor anabolice. Acestea își pun de altfel amprenta pe toate acțiunile fizio-farmacologice ale hormonilor testiculari.

Efectele anabolice asigură creșterea, maturizarea și virilizarea pubertară în general, ca urmare a activării sintezei proteice și metabolismului fosfo-calcic la nivelul diverselor țesuturi și organe (musculatură scheletică, matrice osoasă, măduvă hematopoietică, țesut nervos etc.) și mai ales al celor implicate în funcția de reproducere. Ajunși la nivel celular, hormonii testiculari se fixează pe un receptor citoplasmatic comun, care îi deplasează în nucleu pentru a acționa asupra ADN cromozomial, stimulând ARN-polimeraza și formarea de ARN ca principal loc de sinteză a proteinelor. Printr-un astfel de mecanism de intensificare a sintezei proteice se realizează creșterea masei musculare în timpul pubertății și efectele anabolizante clasice ale hormonilor testiculari la adult și vârstnici. Îmbunătățind vigoarea și forța musculară, testosteronul poate fi folosit la vârstnici ca „hormon de întinerire”. Asupra oaselor, hormonii testiculari exercită în perioada pubertară efecte de intensificare a osteosintezei și creșterii în lungime, ca urmare a formării crescute de matrice osoasă și depunerii sărurilor de calciu. Paralel cu îngroșarea oaselor, în perioada postpubertară se produce osificarea cartilajului de creștere și încetarea dezvoltării staturale. La adult, testosteronul provoacă retenție de azot, sodiu și apă prin mecanismul activării proceselor de resorbție tubulară. Cantitățile mari de testosteron produc creșterea metabolismului bazal și a numărului de hematii circulante cu 10—20%. La nivel hepatic este inhibată sinteza de globuline de legare și transport al cortizolului și hormonilor tiroidieni.

**Reglarea secreției de hormoni testiculari.** Funcția sexuală la bărbat este, ca și la femeie, sub controlul permanent al gonadotrofinelor hipofizare, cu acțiune distinctă asupra secreției exocrine și endocrine a testiculelor. Spre deosebire de spermatogeneză, care depinde de activitatea reglatoare a FSH, secreția endocrină a testiculelor este sub influența stimulatorie a LH hipofizar. Acesta se mai numește și ICSH (*interstitial cell stimulating hormone*), întrucât stimulează celulele interstițiale descrise de Leydig. Pentru a sublinia rolul LH, identic din punct de vedere chimic cu ICSH în reglarea secreției hormonale testiculare, s-a descris axul hipofiză-celulă Leydig. Acesta funcționează după principiul conexiunii inverse, realizând relații de *feed-back* negativ și pozitiv, cu participarea hormonilor testiculari, pe de o parte, și a factorului hipotalamic eliberator de gonadotrofine hipofizare, pe de altă parte. Hipotalamusul reprezintă calea comună finală prin care toate excitațiile exteroceptive, interoceptive și intercentrale influențează activitatea complexului hipotalamo-hipofizo-gonadal atât la femeie, cât și la bărbat. De aici, rolul pozitiv sau negativ al diversilor stimuli neuro-reflecși și psiho-emotionali asupra fertilității. Deși hipofiza secretă două gonadotrofine, hipotalamusul asigură eliberarea pulsatilă a acestora cu ajutorul unui sin-

gur neurohormon, denumit impropriu LHRH (*lutinizing hormone releasing hormone*) sau gonadoliberină. Sub influența acestuia este stimulată secreția de LH (ICSH), care, la rândul său, provoacă hiperplazia celulelor Leydig din testicul și producția crescută de hormoni testiculari de la pubertate până la bătrânețe. Secreția de testosteron, ca principal hormon androgen, este direct proporțională cu cantitatea de LH lansată în circulație. Prolactina potențează efectul stimulant al LH hipofizar asupra producerii și secreției de testosteron. În timpul gestației, placenta secretă mari cantități de gonadotrofină corionică cu structură aproape identică cu a LH și cu acțiune stimulatorie asupra celulelor Leydig ale fătului, în vederea producerii de testosteron necesar dezvoltării organelor sexuale masculine.

Excesul de testosteron circulant inhibă secreția de LH atât direct, cât și indirect, prin intermediul LHRH hipotalamic. Astfel, testosteronul își limitează propria-i secreție prin relațiile sale de *feed-back* cu complexul hipotalamo-hipofizar (fig. 417). Când concentrația testosteronului circulant este scăzută, lipsa inhibiției hipotalamice duce la revenirea secreției normale a acestuia. Prin intermediul releului umoral hipotalamic se realizează nu numai autoreglarea secreției exocrine și endocrine testiculare, ci și apariția și instalarea pubertății.

**Pubertatea** apare odată cu activitatea secretorie a hipotalamusului de LHRH. După ce, în perioada copilăriei, hipotalamusul nu a secretat factori eliberatori de gonadotrofine hipofizare, acesta începe să producă și să elibereze LHRH la vârsta pubertății. Secreția de LHRH nu apare când conexiunile interneuronale dintre hipotalamus și formațiunile nervoase înconjurătoare nu sunt intacte. Deși mecanismul intim al declanșării pubertății nu este deplin lămurit, se pare că este vorba de un proces de maturare a reelelor neuronale dintre hipotalamusul secretor al LHRH și nucleii amigdalieni din lobul temporal. Unitatea funcțională existentă între hipotalamus, hipofiză și celulele Leydig asigură concentrația normală a testosteronului din sânge, cu slabe variații diurne (cu 20—25% mai mari la ora 8 dimineața decât la ora 18 după-amiază). La inhibiția reciprocă dintre gonadotrofinele hipofizare și hormonii testiculari participă în oarecare măsură și estradiolul, ca metabolit tisular al testosteronului.

După 50 de ani, secreția de testosteron scade progresiv, ca urmare a deficitului de LH circulant, determinând uneori fenomene de climac-

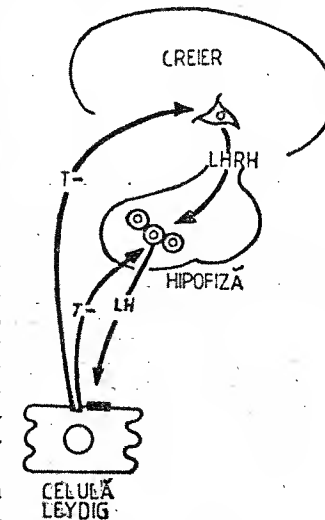


Fig. 417. Autoreglarea gonadotrofinelor hipofizare de către hormonii ovarieni. T-, inhibiție testosteronică.



terium la bărbat, asemănătoare cu simptomele de menopauză ale femeii (bufeuri, sufocare, dezechilibre psihice etc.). Acestea beneficiază de tratamentul de substituție cu hormoni testiculari naturali sau de sinteză.

### 13.4. TIROIDA

Derivată embriologic din canalul tireoglos, glanda tiroidă se găsește la toate vertebratele, îndeplinind un important rol metabolic, de reglare și menținere în limite normale a reacțiilor chimice eliberatoare de energie la nivel celular. La om, tiroida se dezvoltă lateral și inferior cartilajului cricoid, de o parte și de alta a traheei, fiind formată din doi lobi uniți printr-un istm, cu greutate medie de 12—25 g.

Structural, țesutul glandular tiroidian este constituit dintr-un mare număr de foliculi sau acini secretori ai unui lichid vâcos, denumit coloid folicular, de către celulele epiteliale cuboidale ale acestora. Polul apical al celulelor secretoare prezintă vilozități care măresc suprafața de contact cu coloidul. Marginal celulelor foliculare se găsesc celulele parafoliculare, al căror rol endocrin a fost precizat de abia în ultimele decenii.

Pe plan funcțional, s-a constatat că, în starea de inactivitate glandulară, foliculii sunt mari, coloidul este abundent, iar celulele foliculare devin plate. Modificări de sens invers apar în condiții de activitate secretorie intensă a țesutului glandular tiroidian.

Primele indicații asupra rolului posibil endocrin al glandei tiroide provin de la clinicienii care au descris încă din secolul trecut (Basedow, 1840) tulburările caracteristice hiperfuncției tiroidiene de cauză patologică. Din aceeași perioadă datează observațiile clinice privind dezechilibrele funcționale și morfogenetice din insuficiența tiroidiană, reproduse de Kocher (1883) la diferite animale cu mixedem experimental după tiroidectomie chirurgicală. Lipsa secreției tiroidiene se însoțește de scăderea metabolismului bazal cu 30—40% sub valorile normale.

Îndepărtarea atât a manifestărilor clinice, cât și a dezechilibrelor metabolice produse de extirparea tiroidei după administrare de extracte tiroidiene a determinat cercetări minuțioase privind factorii hormonal activi din aceste extracte.

Mai întâi, Baumann (1895) a semnalat prezența în concentrații mari a iodului în coloidul tiroidian, sub forma unei combinații iodoproteice, denumită tiroglobulină de către Ostwald (1899). Ulterior, Kendall (1914) izolează principalul hormon tiroidian — tiroxina — prin hidroliza tiroglobulinei, căreia Harrington și Barger (1927) i-au stabilit apoi structura chimică. În 1952, Gross și colab. au identificat în plasma sanguină cel de al doilea hormon tiroidian, triiodtironina.

#### 13.4.1. BIOSINTEZA HORMONILOR TIROIDIENI

Ca produși de secreție ai glandei tiroide, tiroxina ( $T_4$ ) și triiodtironina ( $T_3$ ) rezultă din iodarea succesivă a aminoacidului tirozina.

Prima treaptă a formării hormonilor tiroidieni este reprezentată de transferul iodului anorganic din plasmă în interiorul foliculilor și concentrarea sa în coloidul folicular. Fenomenul se realizează prin transport activ, cu participarea ATP și a pompei de iod de la nivelul membranelor bazale celulare ale acinilor glandulari. Concentrația iodului în coloidul folicular este de 30—50 de ori mai mare decât în sânge și poate atinge valori de 250—350 în condițiile iodocaptării maxime. În afara participării la procesul de transport și captare a iodului, celulele tiroidiene sintetizează la nivelul reticulului endoplasmatic și secretă în interiorul foliculului tiroglobulina și enzimele necesare biosintezei de hormoni tiroidieni.

Tiroglobulina, ca principal constituent al coloidului folicular, este o glicoproteină cu greutate moleculară mare, de 660 000 de daltoni. Fiecare macromoleculă de tiroglobulină conține 25 de molecule de tirozină, principalul substrat al sintezei hormonilor tiroidieni. Biosinteza propriu-zisă se realizează în trepte, prin iodarea succesivă a tirozinei (fig. 418).

Sub influența unei iodaze, iodul în prealabil oxidat de către peroxidază se fixează pe nucleul fenolic al tirozinei din tiroglobulină, devenind organic și dând naștere mai întâi monoiodtirozinei și apoi diiodtirozinei. Din cuplarea a două molecule de diiodtirozină, însoțită de pierderea aminoacidului alanina, rezultă tetraiodtironina sau tiroxina.

Prin condensarea unei molecule de monoiodtirozină cu o moleculă de diiodtirozină se formează triiodtironina. Tiroida normală umană conține 23% monoiodtirozină, 33% diiodtirozină, 35% tiroxină și 7% triiodtironină. Un alt compus iodurat prezent însă în cantități infime (sub 1%) în coloidul tiroidian este revers-triiodtironina ( $rT_3$ ), ca formă inactivă de rezervă a triiodtironinei.

Sinteza normală de hormoni tiroidieni necesită la adult un aport zilnic de 60—100  $\mu$ g de iod anorganic. Aceste necesități pot fi acoperite prin ingestia de aproximativ 250—300  $\mu$ g de iod în 24 de ore. Cum doar o treime din iodul ingerat zilnic participă la biosinteza hormonilor tiroidieni, restul se elimină pe cale renală sau se depune în mușchi, oase și piele.

Eliberarea tirozinei și triiodtironinei din structura complexă a tiroglobulinei se realizează după preluarea acesteia prin pinocitoză de către celulele foliculare, urmată de proteoliză cu ajutorul unor proteinaze lizozomale, în vederea lansării lor în circulație. În timpul digestiei moleculelor de tiroglobulină se eliberează suficiente cantități de mono- și diiodtirozină, care sunt deiodate, permițând iodului rezultat să reentre în ciclul proceselor de biosinteză a hormonilor tiroidieni. O cantitate mică din tiroxina circulantă este de asemenea deiodată, transformându-se în triiodtironină. În timp ce tiroxina reprezintă peste 90% din hormonii tiroidieni circulanți, triiodtironina nu depășește 10%. Eliberarea zilnică este de aproximativ 90  $\mu$ g de tiroxină și de până la 35  $\mu$ g de triiodtironină. Deși se eliberează în cantități mai mici, acțiunile metabolice ale triiodtironinei sunt de 3—4 ori mai puternice decât ale tirozinei la ni-

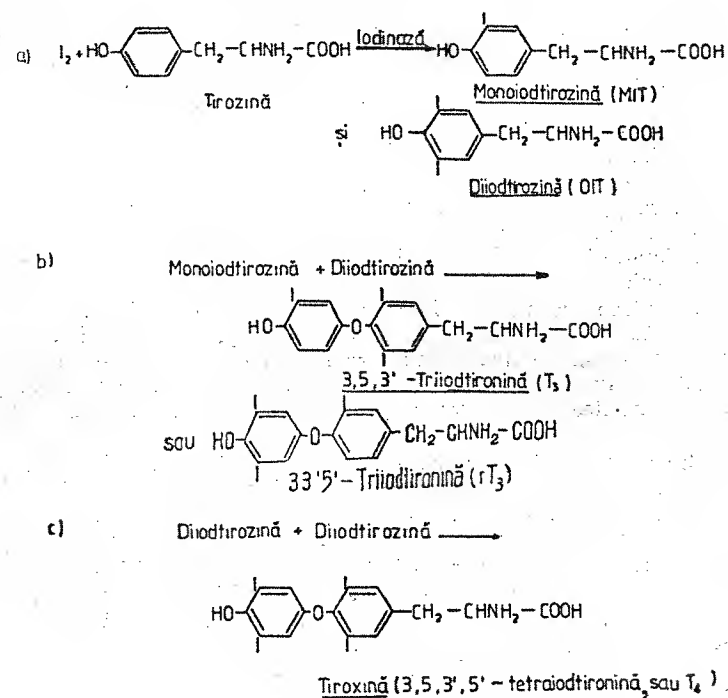
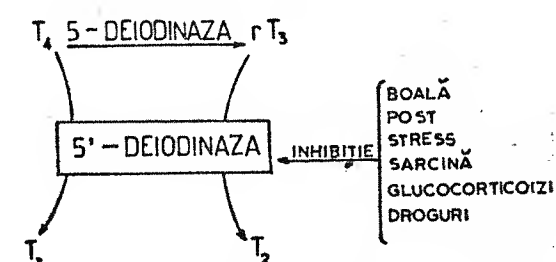


Fig. 418. Biosinteza hormonilor tiroidieni.

velul celulelor-țintă, periferice. În schimb, durata acestora este de 4—5 ori mai lungă în cazul tiroxinei decât al triiodtironinei. La nivelul țesuturilor, cea mai mare parte din tiroxină este deiodată cu ajutorul 5'-deiodinazei, formând triiodtironină activă ( $T_3$ ) sau revers  $T_3$  inactivă, de rezervă. Pe această bază s-a emis ipoteza că tiroxina îndeplinește rol de prohormon și că adevăratul hormon tiroidian ar fi triiodtironina. Concentrația acestuia în plasmă depinde nu numai de secreția glandulară, ci și de activitatea 5'-deiodinazei microzomale din ficat și rinichi. Unele boli catabolice, perioada de gestație și mai ales glucocorticoizii eliberați în timpul diverselor forme de stres inhibă activitatea 5'-deiodinazei, reducând producerea de  $T_3$  în favoarea creșterii  $rT_3$  (fig. 419).

Transportul celor doi hormoni tiroidieni la țesuturi se face în mod predominant sub formă legată de proteine plasmatice: aproximativ 2/3 se combină cu o globulină (TBG — *thyroxine binding globulin*), 1/4 cu o prealbumină (TBPA) și 1/10 cu o albumină (TBA). Doar 0,03% din  $T_4$  plasmatică și 0,3% din  $T_3$  se găsesc în stare liberă. Afinitatea proteinelor plasmatice este de peste 10 ori mai mare pentru tiroxină decât pentru triiodtironină. De aceea, eliberarea tiroxinei la nivelul țesuturilor

Fig. 419. Factorii de inhibare a 5'-deiodinazei.



este mult mai lentă. Datorită acestui fapt, concentrația tiroxinei din sânge se reduce la jumătate în aproximativ 6,5 zile, în timp ce triiodtironina necesită doar 1,3 zile. Forma legată de proteinele plasmatice asigură rezerve suficiente de hormoni tiroidieni circulanți și totodată evită pierderile pe cale urinară, datorită incapacității sale de a traversa membrana filtrantă glomerulară. Concentrația plasmatică totală și liberă a hormonilor tiroidieni, precum și perioada de înjumătățire a acestora sunt următoarele (tabelul XXXVIII).

TABELUL XXXVIII

Concentrația hormonilor tiroidieni în sânge  
(după Best și Taylor, 1985)

Hormoni tiroidieni	Concentrația medie în ng/ml		Perioada de înjumătățire în zile
	Totală	Liberă	
Tiroxină ( $T_4$ )	80	0,03	6,5
Triiodtironină ( $T_3$ )	1,2	0,004	1,3
Revers $T_3$ ( $rT_3$ )	0,4	0,00098	0,1

La menținerea concentrației sanguine normale participă atât procesele de biosinteză și eliberare, cât și reacțiile enzimatice de inactivare și eliminare.

Inactivarea hormonilor tiroidieni se realizează prin deiodări succesive urmate de dezaminări ale lanțului lateral și conjugarea cu un glucuronid sau sulfat în vederea eliminării lor urinare. Glucuroconjugarea are loc în ficat, iar sulfoconjugarea se produce în rinichi. Prin transaminare sau dezaminare oxidativă se obțin analogi piruvici corespunzători iotidroninelor, care sunt apoi transformați prin decarboxilare în derivați acetici ai acestora, de tipul acizilor 3,5,3',5'-tetraiodtiroacetic (TETRAC) sau 3,5,3'-triiodtiroacetic (TRIAC). Aceștia ar constitui, după unii autori, forme imediate active la nivelul receptorilor celulari, deși activitatea lor biologică nu depășește 20% din cea a tiroxinei.

## 13.4.2. ACȚIUNILE BIOLOGICE ALE HORMONILOR TIROIDIENI

Efectele biologice multiple ale hormonilor tiroidieni au la bază două acțiuni principale: intensificarea reacțiilor metabolice și stimularea proceselor de creștere și dezvoltare la copil. Latența și durata diferită a acestora se datorește particularităților secreției, transportului și inactivării hormonilor respectivi. În cazul tiroxinei, de exemplu, efectele metabolice specifice apar după o perioadă de latență de 2—3 zile și durează 4—6 săptămâni, atingând valori maxime după 10—12 zile de la administrare. Acțiunile triiodtironinei sunt mai prompte, dar de mai scurtă durată. Ele apar după 6—12 ore și devin maxime în următoarele 2—3 zile. Spre deosebire de iodtironine ( $T_3$  și  $T_4$ ), tirozinele iodate (MIT și DIT) sunt, ca și rT<sub>3</sub>, inactive. Cele două iodtironine produc efecte identice, deși  $T_3$  este hormonul tiroidian cu cea mai înaltă activitate biologică, iar efectele tiroxinei depind în mare măsură de conversiunea intracelulară a acesteia în triiodtironină.

Pe plan metabolic, hormonii tiroidieni cresc consumul de oxigen și metabolismul energetic al tuturor țesuturilor și organelor, excepție făcând doar creierul, splina, plămânii, retina și gonadele. Ca urmare a intensificării reacțiilor oxidative celulare, metabolismul bazal poate crește cu 60—100% peste valorile normale ori de câte ori secreția tiroidiană este în exces. La animalul tireopriv sau subiectul mixedematos, metabolismul bazal scade până la —35%, iar administrarea de tiroxină îl readuce la normal. La subiecții normali, efectul hipermetabolizant al tiroxinei este proporțional cu doza administrată. Întrucât la homeoterme aproape 40% din producția de căldură este sub controlul tiroidian, paralel cu activarea reacțiilor oxido-reductoare celulare și creșterea metabolismului bazal, hormonii tiroidieni intensifică procesele termogenetice. Efectele calorigene ale acestora, atribuite inițial decuplării fosforilărilor oxidative, se datorează activării  $Na^+$ ,  $K^+$ ATPazei membranare (Smith și Edelman, 1979) și transportului cuplat al ionilor de  $Na$  și  $K$  cu al glucozei și aminoacizilor în vederea formării și utilizării crescute de ATP, ca principal substrat energetic celular.

Paralel cu activarea transportului membranar, hormonii tiroidieni accelerează degradarea nutrienților la nivel mitocondrial, în scopul eliberării de energie, inclusiv calorică.

Metabolismul proteic este afectat de hormonii tiroidieni atât în sensul intensificării proceselor catabolice de degradare și uzură, cât și al celor anabolice, de sinteză, creștere și dezvoltare. Când tiroxina sau triiodtironina sunt administrate experimental, sinteza proteică apare crescută la nivelul tuturor țesuturilor. Într-un prim moment este stimulat procesul de translație de la nivelul ADN nuclear, ca urmare a creșterii activității polimerazelor I și II ale ARN în prezența complexului hormon-receptor. Cea de a doua etapă, de transcripție, apare ulterior, după ore sau zile, și este cauzată de sinteza crescută a ARN la nivelul genelor. Aceasta este urmată de creșterea generalizată a sintezei de proteine celulare.

Stimularea genelor se realizează prin combinarea triiodtironinei rezultate din deiodinarea tiroxinei în celulă cu o proteină receptoare de la nivelul nucleului celular, care, la rândul său, duce la activarea formării de ARN mesager și proteine ribozomale.

Un loc important revine sintezei de protein-enzime.

După aproximativ o săptămână de la administrarea hormonilor tiroidieni, peste 100 de enzime intracelulare apar crescute. Ca exemplu poate fi dată alfa-glicerofosfat dehidrogenaza, enzimă glicolitică a cărei activitate este de peste 6 ori mai mare, contribuind la degradarea rapidă a hidrocarbonatelor sub influența tiroxinei. Enzimele oxidative mitocondriale sunt, de asemenea, crescute și mult mai active. În general, mitocondriile din majoritatea celulelor organismului cresc în mărime și în număr, în vederea formării unor cantități mai mari de ATP și energizării în felul acesta a funcțiilor celulare.

Concentrațiile mari de hormoni tiroidieni determină însă creșterea exagerată și umflarea mitocondriilor, urmată de decuplarea reacțiilor de fosforilare oxidativă și producerea unor mari cantități de căldură, dar cu puțin ATP.

În afara metabolismelor proteic și glucidic, hormonii tiroidieni afectează substanțial mobilizarea și metabolizarea lipidelor. Constituind principala sursă de energie, depunerile de grăsimi ale organismului sunt într-o măsură mai mare folosite ca substrat energetic decât celelalte elemente tisulare. Mobilizarea lipidelor din țesutul grășos este întregită de creșterea acizilor grași liberi în plasmă și de accelerarea oxidării lor la nivel celular. Concomitent, hormonii tiroidieni scad conținutul în colesterol, fosfolipide și trigliceride al sângelui. Fenomene inverse, de creștere a lipidelor sanguine apar în cazurile de hipotiroidie, asociate adeseori cu manifestări clinice de tip aterosclerotic.

Acțiunea hipermetabolizantă exercitată asupra celor trei metabolisme de către hormonii tiroidieni se traduce nu numai prin creșterea metabolismului bazal și a temperaturii corporale, ci se însoțește de scădere în greutate. Fenomene inverse, de creștere a greutății corporale, apar în hipotiroidii ca urmare a retenției de apă și acumulării de lipide nemetabolizate.

Cea de a doua categorie de efecte biologice ale hormonilor tiroidieni este reprezentată de stimularea creșterii și maturării. Edificator din acest punct de vedere este exemplu mormolocilor, a căror metamorfoză apare accelerată și intens activată. La om și alte mamifere, hormonii tiroidieni stimulează osificarea endcondrală, creșterea linară și maturarea centrilor de creștere epifizară din oase în perioada copilăriei. La hipotiroidieni, ritmul de creștere este, dimpotrivă, mult încetinit. Erupția și creșterea dinților sunt, de asemenea, stimulate de prezența hormonilor tiroidieni. Aceștia dețin un rol important în creșterea și dezvoltarea normală a sistemului nervos central atât în timpul vieții fetale, cât și în primii ani de viață postnatală. Procesele de mielinizare și ramificare neuronală (axonală și dendritică) sunt profund influențate de excesul sau deficitul secretor de hormoni tiroidieni. Glanda tiroidă începând să func-

ționeze la om din luna a patra de viață uterină, secreția sa intervine în maturarea anumitor centri nervoși și cerebralizare în general. Hipotiroidia instalată în timpul dezvoltării sistemului nervos determină reducerea numărului de neuroni și terminații neuronale, precum și încetinirea procesului de mielinizare. Pe plan neuro-psihic se instalează fenomene de întârziere mentală de diferite grade, ajunse adeseori până la stadiul de cretinism ireversibil. Efectele hiperfuncționale tiroidiene sau ale administrării exogene de tiroxină asupra sistemului nervos sunt reprezentate de creșterea excitabilității, emotivității și capacității de răspuns, ideatie și învătăre, hiperreflexie cu scurtarea perioadei de latență, nervozitate, tremor, anxietate și insomnii.

Hiperexcitabilitatea nervoasă interesează ambele componente ale sistemului nervos, intensificând nu numai activitatea somato-psihică, ci și reflectivitatea neuro-vegetativă, cu răsunetul corespunzător asupra diverselor organe efectoare. Un rol important revine sinergismului dintre hormonii tiroidieni și sistemul nervos simpatic. Unele efecte metabolice ale  $T_4$  și, mai ales, ale  $T_3$ , cum sunt creșterea metabolismului bazal, glicoliza, lipoliza și producerea de căldură, se întâlnesc și în cazul catecolaminelor simpatico-adrenale. Hormonii tiroidieni, deși nu influențează conținutul în adrenalină și noradrenalină al plasmelor sau urinei, cresc nivelul cAMP, mesagerul biochimic clasic de ordinul doi al catecolaminelor. Pe această bază s-a făcut presupunerea că  $T_4$  și  $T_3$  măresc reactivitatea tisulară la catecolaminele circulante, activatoare ale sistemului adenilat ciclază-cAMP.

Interacțiunea dintre hormonii tiroidieni și sistemul nervos simpatic pare a fi mai complexă, întrucât aceștia cresc și numărul de receptori beta-adrenergici în inimă și vase, iar blocantele adrenergice reduc manifestările cardio-vasculare la hipertiroidieni (Berne și Levy, 1983). Printr-un astfel de mecanism complex, ritmul și debitul cardiac sunt crescute, în timp ce forța de contracție a inimii scade progresiv, ca urmare a catabolismului proteic exagerat, ducând la decompensare și insuficiența cardiacă din tireotoxicoză. La rândul său, fluxul sanguin tisular crește sub influența produșilor de intensă degradare metabolică, mai ales la nivelul pielii, pentru a satisface necesitățile crescute ale eliminării excesului de căldură prin iradiere, sudație și evaporare. Presiunea sanguină generală prezintă creșteri moderate și limitate, în majoritatea cazurilor, la presiunea sistolică. Ritmul și amplitudinea respirației apar însă constant activate, ca urmare a intensificării consumului de oxigen și formării bioxidului de carbon de către hormonii tiroidieni. La nivelul tractului gastro-intestinal, aceștia stimulează atât ingestia de alimente și secreția sucurilor digestive, cât și motilitatea intestinală, determinând binecunoscuta hiperfagie și diaree a hipertiroidienilor.

Fluxul plasmatic renal, filtrarea glomerulară și transportul tubular maxim pentru glucoză, creatină și alte substanțe apar crescute în prezența hormonilor tiroidieni.

La rândul său, secreția unor glande endocrine este profund influențată de hormonii tiroidieni. Este cazul secreției crescute atât de insulină

și glucocorticoizi, cât și de hormon paratiroidian, ca urmare a efectelor produse de hormonii tiroidieni asupra metabolismelor glucidic, protidic și fosfo-calcic. Acțiunile catecolaminelor, glucagonului, cortizolului și hormonului de creștere sunt potențate. Un rol important dețin hormonii tiroidieni și în reglarea funcției de reproducere atât la bărbat, cât și la femeie. Lipsa acestora provoacă la bărbat dispariția libidoului, iar excesul lor se însoțește frecvent de impotență. La femei apare dismenoree cu metroragii, în caz de deficit secretor tiroidian, și oligomenoree sau chiar amenoree, în hipertiroidii. Aceste efecte nu sunt specifice, ci rezultă din acțiunile metabolice directe și indirecte hipofizare, de reglare și control al funcțiilor gonadales.

Metabolismul vitaminelor lipo- și hidrosolubile este, de asemenea, afectat de hormonii tiroidieni, ca urmare a intensificării proceselor metabolice și a creșterii nevoilor de coenzime celulare. În hipertiroidism, de exemplu, se consumă atât cantități mai mari de vitamine liposolubile (A, D, E), cât și hidrosolubile (tiamină, riboflavină,  $B_{12}$ , C etc.).

Mecanismul de acțiune al hormonilor tiroidieni este intracelular și are la bază, după cum s-a văzut, intensificarea proceselor metabolice nucleare și ribozomale, pe de o parte, și mitocondriale, pe de altă parte.

La nivelul receptorilor nucleari,  $T_3$  rezultată în mare parte din conversia lui  $T_4$ , prezintă o afinitate de legare de aproximativ 20 de ori mai mare decât a produsului de bază. Complexul hormon-receptor accelerează transcripția și translația sintezei de protein-enzime nucleare și ribozomale, de tipul polimerazelor și fosfoprotein kinazelor, urmată de cea a enzimelor oxido-reductoare mitocondriale (NADPH, citocrom oxidaza, citocrom C reductaza, malic dehidrogenaza, succin dehidrogenaza, alfa-glicerofosfat dehidrogenaza etc.), cu consecințele metabolice și funcționale menționate. În cazul stimulării proceselor de creștere prin mecanismul activării sintezei de proteine, s-a stabilit că  $T_3$  intensifică producerea unui ARN specific hormonului de creștere și că însăși eliberarea acestuia de la nivelul celulelor secretoare hipofizare este activată de hormonii tiroidieni (Berne și Levy, 1983). În lipsa acestora, unele gene nu răspund la inductorul principal, hormonul de creștere. În plus, hormonii tiroidieni controlează sinteza altor receptori hormonal și acționează sinergic cu hormonul de creștere asupra producerii de somatomedine și hiperplaziei condrocitelor. În felul acesta, acțiunea complexă a hormonilor tiroidieni contribuie substanțial la reglarea creșterii, diferențierii și maturizării țesuturilor și organismului, realizând dezvoltarea normală programată de codul genetic.

La rândul lor, efectele hipermetabolizante generatoare de energie, inclusiv calorică, se produc prin mecanismul intensificării reacțiilor oxido-reductoare mitocondriale cu consum crescut de oxigen și substanțe energogene de tipul glucidelor, lipidelor și vitaminelor. La realizarea acestora participă întregul organism, începând cu marile funcții (cardio-vasculară, respiratorie și digestivă) și sfârșind cu echipamentul enzimatic nuclear și mitocondrial.

Intensificând biosinteza de protein-enzime oxido-reductoare la nivel mitocondrial, triiodtironina crește consumul de oxigen și substraturi pentru oxidare de către enzimele respective. Pentru a asigura aportul crescut la nivel celular de  $O_2$  și substraturi de origine alimentară conținătoare de energie potențială, hormonii tiroidieni activează ventilația pulmonară, ingestia de alimente și mobilizarea de glucide, lipide sau proteine, în vederea transportării lor pe cale sanguină și a utilizării ca substrat energetic.

În funcție de conținutul în hormoni tiroidieni circulanți, consumul de  $O_2$  scade la om de la valoarea normală de 250 ml/min la eutiroidieni, până la 150 ml/min în cazul hipotiroidienilor sau crește până la 400 ml/min la hipertirodieni, determinând variații ale metabolismului bazal între -40% și +80%.

### 13.4.3. REGLAREA SECREȚIEI HORMONILOR TIROIDIENI

Adaptarea secreției tiroidiene la necesitățile metabolice variabile ale organismului se realizează pe cale neuro-hormonală cu participarea complexului hipotalamo-hipofizar, pe de o parte, și a hormonilor tiroidieni circulanți, pe de alta. Rolul principal revine hormonului tireotrop adenohipofizar, denumit tireotrofină (TSH), de natură glicoproteică și cu greutate moleculară de 28 000 daltoni. În timp ce hipofizectomia este urmată de atrofierea glandei tiroide și aplatizarea epiteliului folicular, administrarea TSH intensifică producerea și secreția hormonilor tiroidieni.

Tireotrofina hipofizară activează captarea iodului în celulele glandulare și sinteza iodtironinelor, intervenind în toate etapele biosintezei, și, totodată, stimulează proteoliza tiroglobulinei și lansarea  $T_3$  și  $T_4$  în circulație. În plus, TSH intensifică creșterea numărului de celule tiroidiene, volumului glandular și activității secretorii a acestora. Astfel, TSH stimulează toate formele de activitate a celulelor glandulare tiroidiene. În comparație cu proteoliza tiroglobulinei și eliberarea hormonilor în sânge, care se produc în primele 30 de minute, celelalte efecte necesită ore sau chiar zile.

Acțiunile multiple ale TSH hipofizar asupra celulelor secretoare tiroidiene se realizează prin mecanismul activării sistemului adenilat ciclază-cAMP, cu participarea receptorilor membranari de la nivelul suprafeței celulelor foliculare. cAMP rezultat, acționând ca mesager intracelular de ordinul al II-lea, intensifică biosinteza și activitatea principalelor enzime celulare tiroidiene, secreția hormonală și creșterea țesutului glandular.

La rândul său, secreția de TSH hipofizar este sub controlul neurohormonului hipotalamic TRH (hormon eliberator de tireotrofină) sau tireoliberină. Acesta este un tripeptid cu structură piroglutamyl-histidilprolină, secretat de terminațiile nervoase ale eminenței mediane și transportat la hipofiza anterioară pe calea sanguină a sistemului port hipotalamo-hipofizar. Blocarea sa reduce, nu suprimă, secreția de TSH. Efecte inhibitoare, secundare asupra secreției de TSH exercită somatostatina, concomitent cu inhibarea lansării în circulație a hormonului de creștere.

Unul din principalii factori neurogeni de stimulare a secreției de TSH cu participarea TRH hipotalamic îl constituie frigul. Expunerea la frig crește consumul de oxigen și metabolismul bazal atât la animalele homeoterme, cât și la om. Reacțiile psiho-emoționale afectează de asemenea secreția de TSH și TRH, concomitent cu fenomenele de predominanță simpatică generalizată. Dispariția acestor reacții după secționarea țigii hipofizare demonstrează că atât frigul, cât și stările emoționale acționează asupra hipofizei prin intermediul releului hipotalamic.

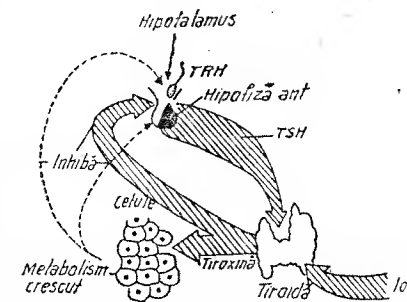


Fig. 420. Autoreglarea secreției de hormoni tiroidieni.

În afară de TRH, un rol important în autoreglarea secreției tiroidiene revine  $T_3$  și  $T_4$  din sângele circulant.

Creșterea acestora în sânge sau LCR determină scăderea până la dispariție a secreției de TSH.

Efectul inhibitor al hormonilor tiroidieni asupra TSH hipofizar se realizează prin reacții de *feed-back* negativ exercitate atât la nivelul hipotalamic, cât și asupra hipofizei anterioare (fig. 420).

După Guyton (1986), ar fi vorba de scăderea numărului de receptori sensibili la TRH ai celulelor hipofizare secretoare de TSH. Reducerea conținutului în hormoni tiroidieni circulanți din timpul eforturilor fizice intense, expunerii la frig sau altor solicitări metabolice este urmată de activarea complexului hipotalamo-hipofizo-tiroidian prin reacții de *feed-back* pozitiv, în vederea restabilirii și menținerii în limite constante a concentrației sanguine a acestora. În comparație cu *feed-back*-ul hipofizar, cel hipotalamic este mai puțin eficient și pare să opereze mai mult prin centrii termoregulatori, decât prin TRH propriu-zis. La hipertirodieni, secreția de  $T_4$  și  $T_3$  este activată de un factor umoral stimulator de lungă durată, denumit LATS (*long acting thyroid stimulator*). Acesta este o imunoglobulină prevăzută cu proprietăți de anticorp, cu afinitate deosebită pentru receptorii membranari sensibili la TSH. Proprietățile sale activatoare asupra secreției tiroidiene suplează deficitul de TSH circulant al majorității hipertirodienilor și se realizează prin mecanismul stimulării sistemului adenilat ciclază-cAMP, cu acțiune lentă și de lungă durată (aproximativ 12 ore față de 1 oră în cazul TSH). Excesul de hormoni tiroidieni rezultă din inhibarea secreției de TSH hipofizar. Fenomene similare, de reducere a secreției de TSH și TRH, apar în cazurile de adenom tiroidian hipersecretor de  $T_4$  și  $T_3$ , ca urmare a reacțiilor de *feed-back* negativ produse asupra complexului hipotalamo-hipofizar.

Un alt reglator umoral al funcției secretorii tiroidiene este iodul însuși, prevăzută cu o acțiune bifazică. Concentrațiile mici plasmatice favorizează biosinteza hormonilor tiroidieni, iar cele mari o inhibă prin

mecanismul modificărilor de reactivitate la TSH a receptorilor de la nivelul celulelor foliculare, cu răsunetul corespunzător asupra adenilat ciclazei membranare.

În afara dozelor mari de iod (de 50—100 de ori superioare celor din plasma normală), efecte inhibitoare asupra secreției tiroidiene exercită tiocianatii și derivații de tiouracil (propiltiouracilul, metiltiouracilul) și de imidazol (carbimazolul, metimazolul). În timp ce tiocianatii inhibă competitiv transportul iodului în celulele tiroidiene spre coloidul folicular, derivații de tiouracil și de imidazol blochează iodinarea tirozinei și formarea iodtironinelor active ( $T_4$  și  $T_3$ ). Deși reduc biosinteza hormonală, ambele categorii de substanțe antitiroidiene predispun la dezvoltarea compensatoare a țesutului glandular tiroidian.

Printr-un mecanism similar periferic, sărurile de litiu inhibă, ca și dozele mari de iod, sinteza și secreția de hormoni tiroidieni. Dintre neuro-hormonii circulanți, adrenalina stimulează secreția de  $T_4$  și  $T_3$  prin mecanismul activării receptorilor beta-adrenergici. În modul acesta, sinergismul dintre catecolamine și hormoni tiroidieni are la bază fenomene de potențare și modulare reciprocă. Stresul puternic de diferite cauze, dimpotrivă, inhibă secreția de TSH și hormoni tiroidieni prin intermediul excesului de ACTH și cortizol din sângele circulant.

### 13.5. PANCREASUL ENDOCRIN

În afara secreției acinoase exocrine, reprezentată de fermenții pancreatici indispensabili digestiei intestinale (tripsină, amilază, lipază), pancreasul îndeplinește un important rol endocrin. Dualitatea sa funcțională a fost stabilită în a doua jumătate a secolului al XIX-lea, la scurt timp după ce Lancereaux (1877) a semnalat prezența unor leziuni pancreatice la pacienții cu boala zahărului. Pornind de la această observație, Mehring și Minkowski (1889) realizează la câine un tablou clinic și umoral similar cu cel din diabetul zaharat uman prin pancreatectomie parțială sau totală. La rândul său, Laguesse (1893) aduce argumente morfologice în favoarea participării insulelor Langerhans (1869) la producerea secreției endocrine pancreatice, pe care Meyer o denumește sugestiv *insulină*, cu mult înainte de a fi fost izolată. Extragerea și izolarea sa din pancreasul de bovidee au fost realizate în 1922 de către Collip, Banting, Best și MacLeod la câteva luni după ce Paulescu (1921) i-a semnalat prezența în extractele pancreatice, denumind-o pancreină. În 1926, Abel și colab. au obținut-o sub formă cristalizată, în 1955 Langer a stabilit structura chimică a acesteia, iar în 1966 Kung Yueh-Ting a realizat prima insulină sintetică.

Problema rolului endocrin al pancreasului s-a complicat însă din 1930 încolo, când Burger (1930—1935) atrage atenția asupra factorului hiperglicemiant pancreatic denumit *glucagon*, sau HGF (*hyperglycemic-glycogenolytic factor*). Cercetările care au urmat, precizând acțiunea

antagonistă față de insulină a acestuia, au întregit tabloul participării pancreatice la reglarea hormonală a echilibrului glicemic.

Țesutul glandular pancreatic este constituit din acini secretori de sucuri digestive în duoden și din insulele Langerhans.

Ca structuri secretoare de hormoni pancreatici, insulele Langerhans, în număr de 20—30 de insule/mm<sup>3</sup>, însumează aproximativ 1 milion, reprezentând doar 1—2% din greutatea întregului pancreas. Ele conțin șase tipuri de celule, concentrate în regiunea capului pancreatic, din care primele patru (alfa, beta, gamma și delta) asigură funcția endocrină a pancreasului.

Celulele alfa, voluminoase, constituie 20—25% din totalul insulelor și sunt sediul proceselor de secreție a glucagonului.

Celulele beta sunt mai mici, dar mai numeroase (65% din insule), și secretă insulină. În timp ce granulele alfa sunt insolubile în alcool, conținutul granular al celulelor beta se solubilizează cu ușurință în soluțiile hidroalcoolice. Primele sunt distruse de cobalt, iar cele aparținând tipului beta sunt degradate ireversibil de aloxan și streptozotocin. Diabetul aloxanic este de altfel frecvent utilizat ca model experimental în cercetările de diabetologie.

La rândul lor, celulele delta negranulate par a îndeplini rol de elemente secretoare de somatostatine.

Dintre celelalte tipuri de celule, care nu depășesc 5%, celulele gamma conțin urme de gastrină, iar celulele PP secretă polipeptidul pancreatic (PP).

Diabetul experimental realizat prin extirparea pancreasului se însoțește de profunde dereglări metabolice reprezentate de hiperglicemie, glicozurie, hiperazotemie, hiperlipemie, cetonemie, slăbire pronunțată, scăderea pH-ului și a rezervei alcaline, dereglări ce se întâlnesc la majoritatea diabeticilor. Extractele pancreatice, ca și tratamentul de substituție cu insulină amendează dezechilibrele umorale și nutriționale create de perturbarea metabolismelor glucidic, lipidic și protidic în lipsa insulelor Langerhans.

#### 13.5.1. INSULINA

Insulina își datorează numele originii sale anatomice, insulare. Ea este un polipeptid, format din 51 de aminoacizi, dispuși în două lanțuri peptidice, unite prin două punți disulfidice. Lanțul peptidic A conține 21 de aminoacizi, din care două molecule de cisteină reunite între ele printr-o punte —S—S. Lanțul peptidic B este constituit din 30 de aminoacizi, cu câte o moleculă de cisteină în pozițiile 7 și 19 (fig. 421).

Cele două lanțuri sunt legate prin punțile disulfidice de la nivelul lui A<sub>7</sub>—B<sub>7</sub> și A<sub>20</sub>—B<sub>19</sub>. Ruptura acestor punți duce la dispariția acțiunilor metabolice ale insulinei. Greutatea sa moleculară de ansamblu este de aproape 6 000, mai exact 5 734. În soluții, insulina formează cu ioni



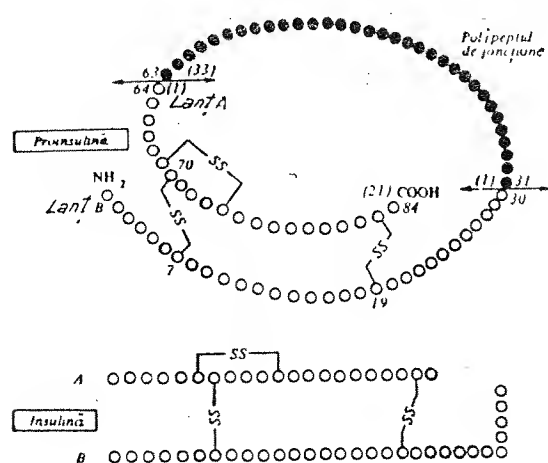


Fig. 421. Structura polipeptidică a insulinei.

metalici agregate moleculare cu greutate moleculară mai mare (12 000 sau chiar 36 000) și cu resorbție mai lentă.

*In vivo*, celulele beta-insulare sintetizează hormonul activ dintr-un precursor denumit proinsulină, cu greutate moleculară de 9 000, constituit din 84 de aminoacizi. Sub influența unei proteaze celulare specifice de tip tripsinic sau kalicein, aceasta este clivată la două niveluri, eliberând lanțurile A și B ale insulinei și un polipeptid C de joncțiune, inactiv, format din 33 de aminoacizi. Mici diferențe în secvența aminoacizilor din structura proteică a insulinei pot apărea de la o specie la alta fără afectarea acțiunilor sale hormonale. Singurul risc îl constituie proprietățile antigenice, producătoare de anticorpi specifici inactivanți ai insulinei injectate. În condiții normale, inactivarea se realizează prin ruperea punților disulfidice cu ajutorul unei insulinaze hepatice, renale sau musculare, care reduce la jumătate activitatea insulinei circulante în aproximativ 10–15 min.

**Metode de dozare.** Dozarea insulinei din sânge se poate face fie cu metode biologice, fie radioimunologice. Primele obiectivează prezența acesteia prin acțiunile metabolice pe care le exercită asupra unor preparate biologice adecvate ca: efectul hipoglicemiant pe șobolanul cu diabet aloxanic, hipofizectomizat și suprarenalectomizat; captarea și utilizarea glucozei de către diafragma sau țesutul adipos periependimar de șobolan etc.

Spre deosebire de metodele biologice, care permit identificarea unor concentrații mari, de 10–100 de microunități de insulină/ml, tehnicile radioimunologice sunt mai sensibile, decelând cantități mici, de sub o microunităte pe ml. La baza determinării radioimunologice a insulinei stau proprietățile sale antigenice semnalate de Berson și Yalow (1956).

Plasma diabeticilor tratați cu insulină de porc conține anticorpi anti-insulinici, ce pot fi saturați cu hormonul radioactiv, al cărui grad de dislocare de către insulina prezentă în plasma cercetată permite stabilirea concentrației sale în proba respectivă. Pe acest principiu se bazează de altfel dozarea tuturor hormonilor cu structură peptidică, prevăzuți cu proprietăți antigenice. Cantitatea de insulină necesară scăderii glicemiei la 0,45 g/l la iepurele de 2 kg în inanție de 24 de ore poartă numele de unitate fiziologică. Unitatea clinică reprezintă 1/3 din unitatea fiziologică. Etalonul internațional de insulină conține 24 U/mg de substanță activă.

**Acțiunile insulinei** se adresează în primul rând metabolismului glucidic. La câteva minute după administrarea intravenoasă a acesteia se produce o scădere brutală a concentrației glucozei din sânge. Efectele hipoglicemiant ale insulinei se datoresc creșterii consumului de glucoză la nivel celular, pe de o parte, și intensificării procesului de transformare și depozitare în țesuturi sub formă polimerizată de glicogen, pe de altă parte. Țesutul muscular și ficatul, ca principale organe de depozit, conțin în primul caz 200–300 g de glicogen, iar în cel de al doilea între 100 și 150 g.

Captarea și utilizarea glucozei de către mușchiul izolat cresc în prezența insulinei. Mai dificil de pus în evidență este acțiunea directă a acesteia la nivelul ficatului. La animalul pancreatectomizat, rezervele hepatice de glicogen scad chiar în condițiile hiperglicemiei. Adaosul de insulină restabilește conținutul în glicogen al ficatului, reducând debitul hepatic al glucozei (ficatul eliberează mai puțină glucoză decât primește).

Intensificarea glicogenopexiei musculare și hepatice, dublată de catabolismul crescut al glucozei la nivelul celorlalte țesuturi, contribuie la realizarea hipoglicemiei insulinice.

În prezența insulinei, aproximativ o treime din glucidele alimentare sunt convertite în lipide (acizi grași și glicerol) prin intermediul plăcii turnante a metabolismului intermediar reprezentate de acetil coenzima A. Cupele de ficat provenind de la șobolanii diabetici nu încorporează acetatul în lanțul acizilor grași. Adaosul de insulină stimulează sinteza acestora *in vitro*, crescând câtul respirator ca urmare a utilizării glucozei la sinteza de lipide. Paralel cu intensificarea consumului de glucide, insulina reduce utilizarea lipidelor, favorizând nu numai sinteza, ci și depozitarea lor în celulele adipoase sub formă de trigliceride. La nivelul adipocitelor, insulina activează transportul de glucoză și lipogeneza în același mod ca la nivelul ficatului și, totodată, inhibă acțiunea lipazei implicate în transformarea trigliceridelor în acizi grași liberi circulanți.

În lipsa insulinei și a metabolizării normale a glucozei la diabetici se produce intensificarea compensatoare a consumului de lipide, ca urmare a dezinhibării lipazei respective. Catabolizarea exagerată a lipide-

lor prin beta-oxidare favorizează sinteza de tipul acizilor acetoacetic și beta-hidroxiacetic, prezenți în cantități crescute în sângele diabeticii.

Administrarea insulinei, restabilind metabolismul glucidic, acționează indirect asupra catabolismului lipidic, în sensul frânării sale și activării proceselor de biosinteză a acizilor grași pe seama consumului crescut de glucoză. De aici, utilizarea insulinei în cura de îngrășare și denumirea ei de hormon al abundenței (depunerii de energie).

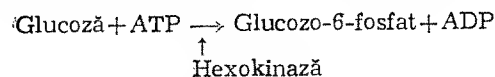
Paralel cu efectele hipoglicemizante și de activare a formării de lipide, insulina afectează substanțial și metabolismul proteic. În acest sens pledează atât proteoliza exagerată de la diabetici, cât și stimularea sintezei proteice de către insulină. Dispariția metioninei marcate din plasma diabeticilor se face mai lent decât la normali, iar insulina activează captarea acesteia de către țesutul muscular. Acțiunea insulinei asupra sintezei proteice ridică problema rolului său eventual în creștere. Între hormonul somatotrop și insulină există o sinergie funcțională, realizată de efectele cumulative asupra anabolismului proteic și creșterii statoponderale.

Activând atât procesele de stocare a glucozei sub formă de glicogen, cât și de sinteză a lipidelor și proteinelor pe seama glucidelor alimentare, insulina deține, alături de alți hormoni anabolizanti un important rol fiziologic în creșterea rezervelor energetice potențiale, pe care organismul le va putea utiliza în funcție de necesități, în scop plastic, energetic sau funcțional.

**Mecanismul de acțiune** al insulinei asupra celor trei metabolisme este complex și diferă de la un țesut la altul. Dintre numeroasele teorii emise, două au intrat în literatură pe baza unui număr mare de date experimentale.

Prima pune efectele metabolice ale insulinei pe seama acțiunii sale asupra activității hexokinazei, iar cea de-a doua le atribuie creșterii permeabilității celulare.

Teoria hexokinazei, emisă de Cori (1945—1950), postulează că insulina intervine în faza inițială a metabolismului glucozei, de formare a glucozo-6-fosfatului cu participarea hexokinazei. Reacția pe care ar favoriza-o insulina ar fi următoarea:



În favoarea afectării specifice a degradării glucozei pledează faptul că animalul diabetic metabolizează fructoza, lactatul sau piruvatul, dar nu și glucoza. Fenomenul apare și *in vitro* pe secțiuni de ficat provenite de la animale diabetice.

Interacțiunea dintre insulină și hexokinază nu pare a fi directă, ci mediată de o antihexokinază, ale cărei proprietăți inhibitoare ar fi blocați în prezența hormonului pancreatic. Îndepărtarea activității antihexokinazei sanguine ar face posibilă activarea metabolizării glucozei de către hexokinază.

Teoria permeabilității membranare, elaborată de Levine (1949—1950), susține că principala acțiune a insulinei constă în creșterea permeabilității celulare la glucoză. Debitul de captare și utilizare a glucozei de către diferite tipuri de celule apare crescut sub influența insulinei atât *in vivo*, cât și *in vitro*.

În timp ce unii autori presupun existența unui mesager intracelular specific insulinei, alții admit participarea cAMP ca principal mediator biochimic al acțiunilor sale anabolizante. Într-adevăr, în afara creșterii concentrației glucozei intracelulare pentru glicogenoză și lipogenoză, insulina provoacă și scăderea cAMP din celulă. Creșterea acestuia pare a fi mai mult sau mai puțin specifică hormonilor catabolizanti (glucagon, adrenalină, ACTH etc.). Inhibarea sa de către insulină ar comuta metabolismul celular de tip catabolic spre reacții anabolice de sinteză și stocaj. O mare parte din acțiunile insulinei se produc însă în absența modificărilor cAMP.

Efectele membranare și enzimice „de profunzime” ale insulinei se completează, realizând răspunsul unitar al celulei. Cele două teorii, punând accentul pe unul sau altul din efectele insulinei la nivel celular, de fapt se întregesc. Permeabilitatea membranei pentru glucoză, rezultată din contactul insulinei cu receptorul membranar, este urmată de activarea oxidării și utilizării sale în procesele de glicogenoză, lipogenoză și sinteză proteică, cu ajutorul unui echipament enzimatic diferențiat. Hexokinaza și adenilat ciclaza membranară implicate în sinteza de cAMP sunt doar două din numeroasele enzime interesate în acțiunea hipoglicemizantă a insulinei. Captarea și stocarea glucozei în ficat, de exemplu, presupune inhibarea glicogen fosforilazei și activarea fosfofructokinazei și glicogen sintetazei de către insulină. La nivelul mușchilor, insulina facilitează transportul glucozei cu ajutorul unei proteine transportoare (*carrier*) prin mecanismul difuziunii activate. Prin mecanisme similare se realizează captarea și utilizarea glucozei la nivelul altor țesuturi și organe. Într-un prim moment, insulina se combină cu o proteină receptoare, cu greutate moleculară de aproximativ 340 000, care activează sistemul de transport membranar și echipamentul enzimatic necesar degradării glucozei la nivel celular. Receptorul insulinic este o proteină complexă, formată dintr-un tetramer, cu două subunități glicoproteice — alfa — și alte două subunități — beta —, unite prin punți disulfidice.

Subunitățile alfa sunt extracelulare, iar cele beta sunt transmembranare, cu activitate tirozin kinazică. Prin autofosforilarea receptorului se realizează internalizarea insulinei pentru a-și exercita efectele celulare. Excepție face doar creierul, care este permeabil la glucoză fără participarea insulinei. Glucoza fiind principalul substrat energetic al celulelor nervoase, scăderea sa în sânge la valori sub 50 mg/dl provoacă amețeli, convulsii sau chiar comă hipoglicemică.

**Reglarea secreției de insulină.** Excitantul fiziologic al secreției de insulină fiind concentrația glucozei sanguine, creșterea acesteia peste valorile normale de 1—1,1 g/l determină stimularea insulinoscreției în două faze. Prima fază apare la 3—5 min după instalarea hiperglicemiei,

realizând o insulinosecreție de aproximativ 7—10 ori mai mare față de secreția bazală. Aceasta are tendință la scădere în următoarele 5—10 min, după care se produce cea de a doua descărcare de insulină, amplă și de lungă durată. Faza a doua a insulinosecreției are la bază atât eliberarea stocului preexistent de insulină, cât și activarea enzimelor implicate în sinteza și secreția insulinei nou-formate. În general, hipersecreția de insulină este rapidă și proporțională cu concentrația glucozei din sânge. La concentrația de 4—6 g/l glucoză sanguină, insulinosecreția bazală de 10—70  $\mu$ U/ml poate crește de 10—30 de ori față de valorile de bază. Revenirea la normal se realizează la scurt timp (câteva minute) după scăderea glucozei din sânge. În felul acesta, debitul insulinosecreției este adaptat în permanență la conținutul glucozei sanguine, pentru a menține glicemia constantă la o valoare medie de 0,9—1 g/l. Creșterea glucozei din sânge determină prin reacții de *feed-back* stimularea secreției de insulină și invers, în vederea restabilirii echilibrului glicemic. Reacțiile pancreatice corectoare se produc prin două mecanisme:

— prin acțiunea directă a glucozei sanguine asupra celulelor beta-insulare secretoare de insulină;

— prin mecanism neuro-reflex, cu participarea centrilor glicoreglatori hipotalamici și a nervilor insulinosecretori vago-simpatici.

Reglarea umorală directă este mai importantă decât cea reflexă. Ea ține de marea sensibilitate a insulelor pancreatice față de glucoză.

Transplantarea pancreasului în regiunea gâtului la nivelul vaselor carotido-jugulare reduce hiperglicemia câinelui diabetic și nu provoacă hipoglicemie la animalul normal, deși i se dublează țesutul secretor pancreatic. Secreția de insulină se adaptează deci la conținutul în glucoză al sângelui în afara oricărei participări nervoase, pe cale exclusiv umorală.

În afara glucozei, alți produși de digestie, ca aminoacizii și acizii grași, sunt capabili să stimuleze secreția de insulină. Dintre aminoacizi, arginina și lizina posedă proprietăți insulinosecrete. Acțiunea lor este mai puternică pe fondul hiperglicemiei și constă, de fapt, în potențarea efectelor stimulante ale glucozei. Hormonii gastro-intestinali (gastrina, secretina, colecistokina și GIP) stimulează moderat secreția de insulină. Însăși insulinemia este un factor de autoreglare a insulinosecreției prin *feed-back* negativ. Secreția zilnică variază în jurul a 40 U.I.

Reglarea nervoasă este asigurată neuro-reflex de inervația simpatico-parasimpatică a pancreasului, dependentă de plexul solar.

În timp ce stimularea nervilor vagi activează insulinosecreția, simpaticul acționează în sens inhibitor. La rândul lor, vagii transmit impulsuri activante de la nivelul centrilor insulinosecretori din nucleul ventrolateral al hipotalamusului. Reglarea nervoasă centrală, deși nu este indispensabilă, asigură secreția „psihică” de insulină. Ca factori umorali ai reglării nervoase vegetative, participă acetilcolina în sens activator și catecolaminele în sens inhibitor, prin intermediul receptorilor alfa-adrenergici,  $1P_3$  și calciului și a beta-receptorilor adrenergici prin cAMP.

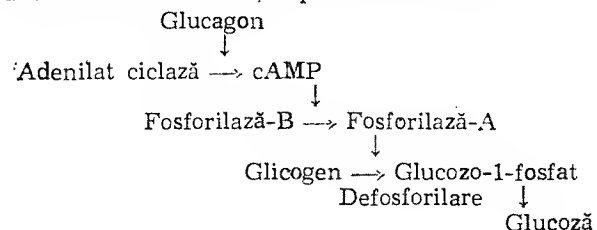
### 13.5.2. GLUCAGONUL

Glucagonul este cel de al doilea hormon pancreatic ce participă la reglarea echilibrului glicemic în sens hiperglicemiant. Încă de la primele încercări de utilizare a extractelor pancreatice în scop terapeutic, s-a remarcat că efectele hipoglicemiant nu apăreau imediat, ci erau precedate de o scurtă fază hiperglicemică. Ipoteza existenței unui posibil alt factor pancreatic decât insulina a fost confirmată de Burger, care a izolat în 1930 glucagonul, prevăzut cu acțiuni hiperglicemiant și glicogenolitice. Ulterior, Staub (1950) i-a stabilit greutatea moleculară, de 3485 de daltoni, și structura chimică, precizând că este vorba de un polipeptid format din 29 de aminoacizi. În ceea ce privește originea glucagonului, numeroase fapte experimentale au dus la concluzia că el este secretat de celulele alfa ale insulelor Langerhans, dintr-un precursor (preproglucagon), care conține glicentin, în afară de glucagon, cu rol necunoscut încă. Astfel, extractul de pancreas prelevat de la animale tratate în prealabil cu aloxan (în vederea distrugerii celulelor beta) prezintă numai efecte hiperglicemiant. Administrarea clorurii de cobalt, din contră, distruge selectiv celulele alfa, lăsând intactă secreția beta-insulară. La rândul lor, tehnicile imunofluorescente au precizat sediul secreției de glucagon la nivelul celulelor alfa, cu localizare predominantă în coada pancreasului. În sfârșit, metoda radioimunologică a permis să se deceleze glucagonul în venele pancreatice, alături de insulină. Concentrația sa sanguină este în general mai mică decât a insulinei. Valorile plasmatice bazale variază între 75 și 80 pg/ml.

**Acțiuni fizio-farmacologice.** Spre deosebire de insulină, glucagonul posedă două principale acțiuni metabolice opuse acesteia. El acționează în sens glicogenolitic și gluconeogenetic, producând efecte hiperglicemiant. Acțiunea glicogenolitică apare evidentă la 0,01  $\mu$ g pe ficatul izolat de câine. La omul adult, administrarea intramusculară a 1 mg de glucagon provoacă o hiperglicemie marcată în următoarele 30 de minute, care persistă 2—3 ore. Efectul hiperglicemiant este de 30—50 de ori mai puternic decât al adrenalinei și se datorește intensificării glicogenolizei hepatice. În favoarea naturii exclusiv hepatice a hiperglicemiei rezultate pledează faptul că glucagonul este fără efect atât la animalul în prealabil hepatectomizat, cât și la diabetici, cu rezerve de glicogen modeste sau nule la nivelul ficatului. De altfel, acțiunea maximă a glucagonului este obținută în cazul injectării sale în vena portă. *In vitro*, glucagonul activează glicogenoliza numai în cupe de țesut hepatic, nemodificând conținutul în glicogen al musculaturii striate (hormon al eliberării de energie).

După cum se știe, glicogenoliza constă din transformarea glicogenului în glucozo-1-fosfat, cu participarea obligatorie a fosforilazei. În celula hepatică, aceasta se găsește sub formă inactivă, de fosforilază B. În prezența glucagonului, este activată de adenilat ciclaza membranară formatoare de cAMP, ca principal factor de activare a protein kinazei și transformare a fosforilazei-B, inactivă, în fosforilază-A, activă. În felul acesta,

acțiunea glicogenolitică a glucagonului apare mediată la nivelul celular de sistemul adenilat ciclază-cAMP, după cum urmează:



Fenomenul în cascadă astfel realizat, cu participarea cAMP având rol de al doilea mesager, funcționează ca un sistem amplificator, care face posibilă acțiunea hiperglicemiantă a glucagonului la doze foarte mici.

La rândul său, gluconeogeneza este activată și după epuizarea rezervelor hepatice de glicogen. Efectul gluconeogenetic se datorește activării enzimelor implicate în conversia piruvatului la fosfoenolpiruvat și transformării unor aminoacizi în glucoză. În paralel, glucagonul crește extracția aminoacizilor din sânge de către celulele hepatice și activează lipaza din adipocite. Participând la procesul de gluconeogeneză, atât aminoacizii, cât și acizii grași contribuie la hiperglicemia indusă de glucagon.

**Reglarea secreției de glucagon.** Conținutul în glucoză al sângelui este de departe cel mai puternic factor de reglare și control al secreției de glucagon. Folosindu-se circulația încrucișată ca model experimental, s-a demonstrat că hipoglicemia stimulează secreția de glucagon, în timp ce hiperglicemia face oficiul invers. Paralel cu creșterea insulino-secreției, aportul exagerat de glucide inhibă secreția de glucagon. Dezechilibrele glicemice declanșează astfel reacții corectoare cuplate, la care participă ambii hormoni pancreatici. Acestea sunt dominate însă de efectele hipoglicemiante ale insulinei, întrucât pancreatectomia este constant urmată de hiperglicemie și diabet experimental.

Contrar hiperglicemiei, creșterea aminoacizilor și în special a alaninei și argininei după un prânz hiperproteic stimulează secreția ambilor hormoni pancreatici, pentru a asigura energia necesară sintezei proteice tisulare. În efort, de asemenea, crește concentrația glucagonului din sânge de 4—5 ori. Colecistokinina și gastrina cresc, iar secretina scade secreția de glucagon.

Intervenția glucagonului apare mai evidentă la animalele cu diabet aloxanic, decât la cele pancreatectomizate, datorită persistenței celulelor alfa secretoare de hormon hiperglicemiant.

Componenta umorală a autoreglării secreției de glucagon este întregită, ca și în cazul insulinei, de veriga nervoasă, reprezentată de inervația vegetativă simpatico-parasimpatică a pancreasului. Simpaticul este glucagonosecretor, iar vagul inhibă secreția alfa-insulară de glucagon. La rândul lor, cele două tipuri de fibre vegetative sunt sub controlul centrilor glicoreglatori din hipotalamus, care vor fi discutați ulterior.

### 13.5.3. SOMATOSTATINUL

Somatostatinul este secretat de celulele delta din insulele Langerhans. Ca și somatostatinul hipotalamic, este un polipeptid format din 14 aminoacizi, cu durată de viață scurtă în sângele circulant, doar de 2 minute. Secreția sa este stimulată de aproape toți factorii umorali influențați de ingestia alimentelor, începând cu creșterea glucozei, aminoacizilor și acizilor grași în sânge și sfârșind cu concentrația crescută a unora din hormonii gastro-intestinali (secretina, pancreozimina etc.) eliberați sub influența alimentelor ingerate.

La nivelul pancreasului, somatostatinul exercită efecte inhibitoare atât asupra secreției de insulină, cât și de glucagon. La nivel gastro-intestinal inhibă motilitatea secrețiilor și absorbția nutrimenților, temporizând degradarea și asimilarea lor.

### 13.5.4. POLIPEPTIDUL PANCREATIC

Polipeptidul pancreatic, format din 36 de aminoacizi, este secretat sub influența alimentelor bogate în proteine de către celulele PP de la nivelul procesului uncinate și capul pancreasului. Dintre hormonii gastro-intestinali, secretina, VIP, GIP și bombesina stimulează eliberarea sa, iar somatostatinul o inhibă.

Principală acțiune a polipeptidului pancreatic este de inhibare a secreției de bicarbonați a pancreasului exocrin atât în condiții bazale, cât și de activare cu secretină.

Inhibarea secreției exocrine pancreatice este dublată de creșterea motilității gastrice și intestinale.

Deși nu i se cunoaște rolul fiziologic, polipeptidul pancreatic prezintă mari variații în diferite stări patologice. El inhibă absorbția intestinală.

Eliberarea sa este scăzută în insuficiența pancreatică și apare mult crescută în pancreatita cronică și tumorile de pancreas.

Plasma conține și factori de creștere insulin-like: IGF-1 (sau somatomedina-C) și IGF-2 (sau somatomedina-A), prevăzuți cu acțiuni stimulatorie ale creșterii cartilajelor și proteinelor tisulare. Ei sunt eliberați de somatoliberină (STH), pe care o inhibă prin relații de *feed-back* negativ.

### 13.5.5. REGLAREA GLUCOZEI SANGUINE

Gluciza fiind singurul nutrient utilizat în scop energetic de către creier, rinichi și epiteliul germinativ gonadal, menținerea sa în concentrații normale este asigurată pe mai multe căi.

Conținutul în glucoză al sângelui variază între 0,8 și 0,9 g/l dimineața pe nemâncate, pentru ca după mese să crească până la 1,20—1,40 g/l. Sistemele de autoreglare și control restabilesc echilibrul glicemic în aproximativ 2 ore de la absorbția hidrocarbonatelor prin reacțiile neuro-endocrino-metabolice, de *feed-back* negativ, cu participarea

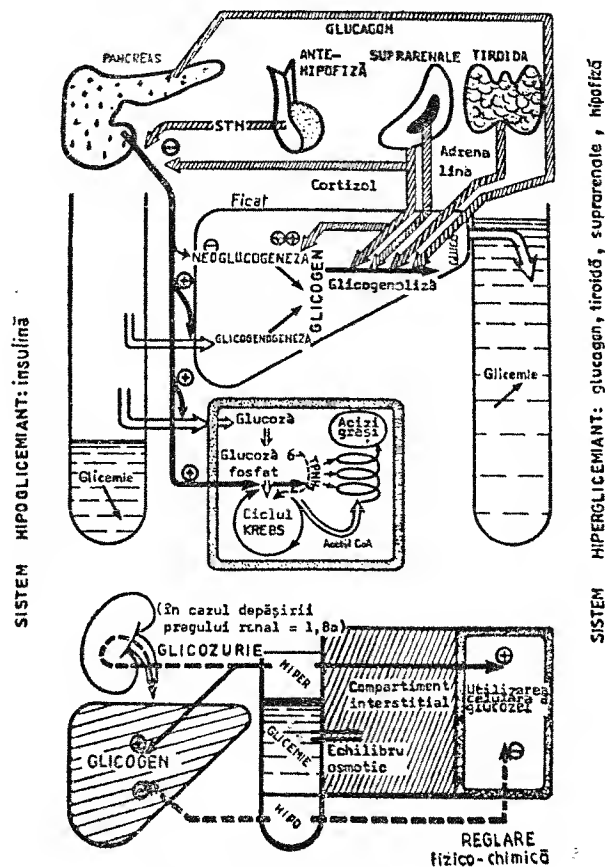


Fig. 422. Factori de reglare a echilibrului glicemic.

insulinei ca principal hormon hipoglicemiant. Fenomene inverse se produc în cazurile de starvare, cu participarea funcției gluconeogenetice a ficatului în vederea formării glucozei necesare menținerii glicemiei în limite normale.

Ficatul, ca principal sistem tampon al glucozei sanguine, depozitează sub formă de glicogen aproximativ 2/3 din glucoza absorbită din intestin după mese sub influența secreției crescute de insulină.

În orele următoare, când scad atât glicemia, cât și insulina din sânge, ficatul eliberează glucoză pentru a restabili echilibrul glicemic.

În felul acesta, sistemul tampon hepatic scade variațiile concentrației glucozei din sânge de aproape trei ori.

La rândul lor, hormonii pancreatici intervin ca principali factori de reglare și menținere a echilibrului glicemic în limite constante. Când concentrația glucozei sanguine depășește valorile normale, secreția de insulină crește, pentru a o reduce la normal. Invers, scăderea glicemiei stimulează secreția de glucagon, prevăzută cu efecte de tip hiperglicemiant (fig. 422).

În condiții normale, deși mecanismul de *feed-back* insulinic este mai important decât cel al glucagonului, acesta din urmă devine dominant în cazurile de consum exagerat glucidic de efort, stres psiho-emoțional etc.

Hipoglicemia exercită efecte stimulante și asupra sistemului nervos simpatic, prin intermediul centrilor glicoreglatori hipotalamici. Adrenalina eliberată din glandele medulosuprenale, activând glicogenoliza hepatică, va contribui la îndepărtarea hipoglicemiei severe. La efectul hiperglicemiant al glucagonului și adrenalinei se adaugă, în orele și zilele următoare, hormonul de creștere și cortizolul, secretați în exces ca răspuns la hipoglicemia prelungită. O mare parte din glucoza formată prin gluconeogeneză în timpul perioadei interdigestive este folosită pentru metabolismul cerebral. În această perioadă, secreția de insulină scade, pentru a se evita consumul exagerat de glucoză la nivel periferic și a permite utilizarea ei de către creier.

Nu mai puțin importantă este autoreglarea glicemiei în cazurile în care aceasta are tendință la creștere, din cel puțin trei considerente:

- glucoza crescând, presiunea osmotică a plasmei extracelulare peste valorile normale va cauza deshidratare celulară (diureză osmotică);
- glucoza fiind substanță cu prag renal de eliminare, concentrațiile înalte de peste 1,8 g/l o vor duce la pierderea prin urină a unei părți din glucoza sanguină;
- hiperglicemia determinând diureză osmotică poate crea depleție de lichide și electroliți. Principala cauză a creșterii glucozei din sânge rămâne deficitul sau lipsa secreției de insulină. În lipsa acesteia, scăzând utilizarea glucozei și crescând atât mobilizarea, cât și consumul de lipide și proteine, apar dezechilibrele metabolice și funcționale caracteristice diabetului zaharat.

### 13.6. PARATIROIDELE

Hormonul paratiroidian deține rolul principal la toate vertebratele în menținerea concentrației normale a calciului și fosforului în diversele țesuturi și umori. La om, ionii de calciu și fosfor sunt de importanță fundamentală pentru toate sistemele biologice, începând cu energetica celulară, mediația chimică și excitabilitatea membranară și sfârșind cu osteogeneza, contracția musculară, secrețiile glandulare și coagularea sângelui sau laptelui. Homeostazia lor este asigurată pe cale endocrină, cu participarea obligatorie a hormonului paratiroidian și a calcitoninei, pe de o parte, și a oaselor, tubului digestiv și rinichilor, pe de altă parte,

ca principale teritorii efectoare. Înainte de a prezenta mecanismele hormonale de autoreglare și control al metabolismului fosfo-calcic, o scurtă trecere în revistă a distribuției și concentrațiilor acestor ioni în organismul uman este necesară.

### 13.6.1. DISTRIBUȚIA IONILOR DE CALCIU ȘI FOSFOR

Organismul uman adult conține 1 000—1 100 g calciu, 99% având sediul extracelular, iar 1% fiind intracelular. Cea mai mare parte (aproape 1 kg) se găsește în matricea oasclor și numai 1—1,5 g în lichidele extracelulare.

Concentrația plasmatică normală a calciului este de 9,4—9,5 mg/dl, cu variații mici în plus sau în minus între 9 și 10 mg/dl, ceea ce corespunde la 4,5—5,3 mEq/l sau 2,4—2,6 mmol/l. Aproximativ 50% din calciul plasmatic este ionizat, constituind forma biologic activă, 40% este combinat cu proteinele plasmactice, reprezentând forma nedifuzabilă prin membranele capilarelor, și 10% se găsește sub formă complexată de citrat, fosfat sau bicarbonat de calciu, neionizată, dar difuzabilă. Datorită acestui fapt, numai jumătate din calciul existent în plasmă și lichidele interstițiale participă la asigurarea funcțiilor sale biologice multiple.

Bilanțul calciului depinde de aportul alimentar, de intensitatea proceselor de absorbție și excreție gastro-intestinală și renală, precum și de permanenta mobilizare și depunere osoasă (fig. 423).

Aportul alimentar zilnic asigură în jurul a 1 000 mg calciu preluate din pâine, ouă, carne, legume, lapte și derivatele lui etc. Acesta este supus unui intens *turnover* la nivel gastro-intestinal și renal, reprezentat de procesele de absorbție și eliminare continuă. La adult, intensitatea lor medie este următoarea:

Ingestie	1 000 mg
Absorbție intestinală	350 mg
Secreție în sucuri digestive	190 mg
Absorbție din sucuri digestive	170 mg
Pierderi prin fecale	630 mg
Eliminări urinare	170 mg

Din acest bilanț reiese că doar 1/3 din calciul ingerat se absoarbe la nivel intestinal și că aproape 2/3 se pierde prin materiile fecale. În general, absorbția netă a ionilor de calciu nu depășește 100—200 mg pe zi.

Eliminarea calciului pe cale urinară se realizează în același mod ca cea a sodiului, în funcție de concentrația sa plasmatică și de reabsorbția tubulară predominant proximală. Când concentrația ionilor de calciu este mică în sânge, reabsorbția tubulară crește până la 98%, iar pierderea pe cale urinară devine infimă. Fenomene inverse se produc în cazul hipercalcemiei.

La rândul său, fosforul se găsește în plasmă sub două forme de fosfat anorganic:  $\text{HPO}_4^-$  și  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Cele două forme sunt curent exprimate

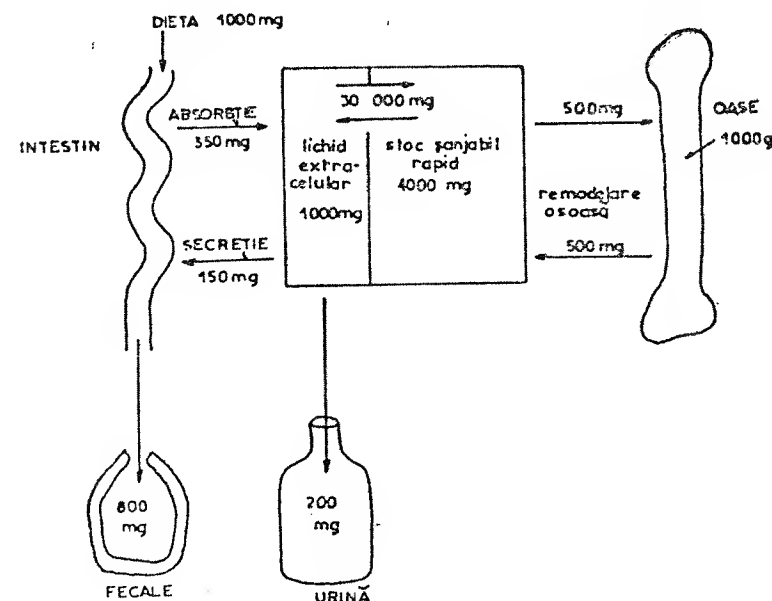


Fig. 423. Turnover-ul zilnic al calciului la om.

în mg de ioni de fosfor, concentrația plasmatică normală a acestora variind între 3 și 4,5 mg/dl, sau 1—1,45 mmol/l.

Spre deosebire de calciu, absorbția ionilor de fosfor din intestin este direct proporțională cu ingestia de alimente, rolul principal în reglarea adaptativă a fosfaților revenind rinichiului. Cea mai mare parte din fosfații de origine alimentară sunt absorbiți la nivel intestinal și excretați ulterior pe cale urinară.

Fosfații, fiind substanțe cu prag de eliminare, nu sunt eliminați prin urină când concentrația lor plasmatică este sub nivelul critic de 1 mmol/l. Când concentrația critică a fosfaților este depășită, eliminările urinare sunt direct proporționale cu creșterea concentrației plasmactice. În felul acesta, rinichii reglează conținutul de ioni fosfați ai lichidelor extracelulare în funcție de concentrația lor plasmatică. Excreția urinară a fosfaților este mult crescută de către hormonul paratiroidian, concomitent cu activarea reabsorbției ionilor de calciu. Indiferent de aportul și eliminarea fosforului, variațiile calcemiei sunt reduse din cauza participării țesutului osos la homeostazia fosfo-calcică.

Depunerea și resorbția osoasă a calciului. La nivelul oaselor au loc procese permanente de depunere și resorbție a ionilor de calciu și fosfor. Dacă în timpul perioadei de creștere predomină procesele de depunere, la adult și vârstnic are loc un intens proces de remodelare osoasă, deter-



minat de predominanța resorbției asupra depunerii de calciu. Aproximativ 15% din masa osoasă totală se primește anual prin procesul de remodelare. Acesta ajustează forma și consistența oaselor la modificările survenite privind gradul lor de uzură și solicitare.

Depunerea sărurilor de calciu și fosfor are loc pe matricea organică formată aproape exclusiv din fibre de collagen și substanță fundamentală, sintetizate de către celulele osteoblaste. Din precipitarea și fixarea sărurilor respective pe suprafața fibrelor de collagen, cu participarea osteocalcinei, rezultă cristalele de hidroxiapatită. Aproximativ 20—30% din sărurile de calciu rămân necristalizate, în stare amorfă, la suprafața oaselor parțial mineralizate, pentru a fi resorbite rapid și deplasate spre lichidele extracelulare. Această fracție ușor mobilizabilă a fost denumită fracția de schimb rapid a calciului (*rapidly exchangeable pool*), întrucât participă la restabilirea promptă a echilibrului fosfo-calcic ori de câte ori acesta este tulburat.

Cu ajutorul calciului radioactiv s-a stabilit că, deși mari cantități (30—40 g) traversează fracția de schimb rapid, doar 500 mg participă la procesul de remodelare. Un rol important în transferul de calciu revine osteocitelor, care realizează o veritabilă osteoliză osteocitică.

Resorbția ionilor de calciu din oase se datorește activității osteolitice predominante a osteoclastelor, celule multinucleate, bogate în prelungiri „viloase” și lizozomi. Aceștia secretă enzime proteolitice de tipul collagenazei, prevăzute cu acțiuni depolimerizante ale matricei osoase și hidrolaze acide formatoare de acizi citric și lactic. Primele dizolvă componenta organică a țesutului osos, iar acizii realizează solvirea sărurilor minerale. La rândul lor, prelungirile „viloase” fagocitează resturile osoase în vederea digierii lor de către cele două tipuri de enzime lizozomale.

Procesele de formare și resorbție a țesutului osos sunt cuplate și coordonate local cu ajutorul hormonilor stimulatori și inhibitori ai osteosintezei și osteolizei. Din prima categorie, a stimulatorilor osteosintezei, fac parte hormonul de creștere, somatomedina, insulina, androgenii și vitamina D. Ca inhibitori ai formării osoase acționează hormonii corticosteroizi. Din cea de a doua categorie, a activatorilor resorbției de țesut osos, fac parte hormonul paratiroidian, vitamina D<sub>3</sub>, cortizolul, hormonii tiroidieni și prostaglandinele. Inhibarea resorbției osoase se realizează cu ajutorul calcitoninei și al estrogenilor. Dintre toți acești factori hormonal, hormonul paratiroidian, calcitonina și metabolitul hidroxiilat al vitaminei D<sub>3</sub> participă și la menținerea homeostaziei calcice. Acționând la nivelul organelor implicate în controlul bilanțului mineral, ei asigură distribuția și concentrația normală a calciului în umorile organismului.

### 13.6.2. HORMONUL PARATIROIDIAN (PTH)

Secretat de cele două perechi de glande paratiroide situate superior și inferior pe fața postero-laterală a lobilor tiroidieni, PTH este cel mai important factor umoral de reglare a metabolismului fosfo-calcic. Existența sa a fost mult timp controversată din cauza relațiilor de intimă vecinătate a paratiroidelor cu glanda tiroidă, deși tabloul clinic (hiper-

excitabilitate neuro-musculară, cu contracții tonico-clonice, spasm laringian, agitație, tahicardie, polipnee, tulburări trofice cutanate, cataractă, căderea părului) și umoral (scăderea calciului și creșterea fosforului seric, alcaloză) al insuficienței paratiroidiene era cunoscut. De abia în 1925, Collip și colab. au putut diferenția efectele biologice ale acestuia de ale hormonilor tiroidieni pe animale cu paratiroidectomie selectivă. Preparând un extract paratiroidian, autorii sus-citați au evidențiat efectele hipercalcemice ale acestuia la câinele paratiroidectomizat. Ulterior s-a trecut la izolarea și identificarea fracției active, stabilindu-se că aceasta se găsește într-un precursor polipeptidic format din 115 aminoacizi, ce face oficiul de preprohormon. Din clivarea acestuia la nivel ribozomal rezultă prohormonul respectiv cu 90 de aminoacizi, care este apoi transportat în aparatul Golgi și convertit în PTH propriu-zis, constituit dintr-un singur lanț peptidic cu 84 aminoacizi. Greutatea sa moleculară este la cm de 9 500 de daltoni, cu mici variații în funcție de specie. Eliberat în circulație prin exocitoză, PTH realizează o concentrație medie de 0,5 ng/ml. El își datorește activitatea biologică primilor 34 de aminoacizi din lanțul său polipeptidic. Țesuturile periferice îl degradează, scindându-l în mai multe fragmente. Fragmentul peptidic (amino-N-terminal) 1—34 este activ indiferent de originea animală, asigurând peste 75% din activitatea hormonului.

Fragmentele carboxi-C-terminale rezultate din degradarea hormonului sunt inactive. În general, perioada de înjumătățire a activității hormonului nu depășește 10—20 de minute.

**Efecte biologice.** Principalul efect biologic al PTH este reprezentat de creșterea ionilor de calciu, dublată de scăderea fosfaților în lichidele extracelulare. Administrat la animale sau om, provoacă hipercalcemie progresivă și de lungă durată, însoțită de hipofosfatemie instalată mai rapid decât creșterea concentrației plasmatice a calciului (fig. 424).

Afectarea metabolismului fosfo-calcic de către PTH este consecința influențării în mod diferit a proceselor de resorbție și excreție a ionilor de calciu și fosfor la nivelul oaselor, rinichilor și tubului digestiv.

La nivelul oaselor, PTH determină activarea resorbției de calciu și fosfați în două faze, una rapidă și alta lentă. În prima fază, PTH activează pompa de calciu de la nivelul membranelor osteocitare, care separă țesutul osos amorf de lichidul extracelular, producând permeabilizarea și deplasarea rapidă a sărurilor de calciu din fluidul canalicular osos în osteocit și de aici spre lichidul extracelular de partea opusă. Osteoliza rezultată se realizează fără resorbția fosfaților sau degradarea matricei osoase în această primă fază. Cea de a doua fază are la

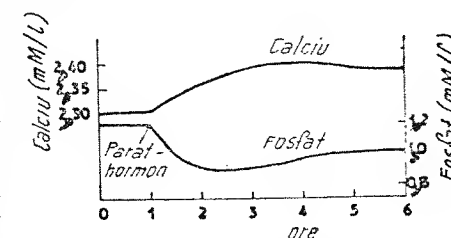


Fig. 424. Efectele parathormonului asupra echilibrului fosfo-calcic.

bază stimularea osteoclastelor și demineralizarea propriu-zisă a oaselor. PTH provoacă atât activarea osteoclastelor existente, cât și formarea de noi osteoclaste din celula primitivă, osteoprogenitoare. Efectul stimulant asupra osteoclastelor este lent și de lungă durată și se însoțește de inhibarea tranzitorie a activității osteoblastelor. Sub influența activității predominante a osteoclastelor se produce hidroliza matricei organice osoase de către collagenază și enzimele lizozomale, urmată de eliberarea și transferul atât al calciului, cât și al fosfatului în lichidele extracelulare. Concomitent, PTH crește fosfataza acidă și producția de acid lactic și, totodată, scade pH, favorizând procesul de resorbție și demineralizare osoasă. Astfel, administrarea prelungită sau hipersecreția de PTH duce la distrugerea zonelor corticale și trabeculare ale oaselor, la eliberarea hidroxiprolinei în lichidele extracelulare și la eliminarea ei urinară, precum și la formarea unor cavități osoase cu conținut bogat în osteoclaste gigante. Efectele osteolitice ale PTH necesită, după cum se va vedea în continuare, prezența unui metabolit specific al vitaminei D<sub>3</sub>. Resorbția osteoclastică produsă de PTH este urmată după câteva zile sau săptămâni de un oarecare grad de stimulare compensatoare a osteoblastelor în vederea refacerii țesutului osos.

De altfel, dozele mici de PTH cresc numărul osteoclastelor și sinteza collagenului pe culturi de celule osoase. În condițiile organismului întreg, efectele osteolitice ale PTH predomină asupra celor de depunere osteoblastică, predispunând la osteită fibrochistică, caracteristică fenomenelor de hiperparatiroidism.

Deficitul secretor de PTH din insuficiența paratiroidiană, reducând activitatea osteoclastelor și conținutul în calciu al plasmii, determină fenomene de tetanie latentă sau manifestă, reprezentate de creșterea excitabilității neuro-musculare, spasm laringian, insomnii, anxietate etc.

La nivel renal, PTH exercită efecte duble de activare a resorbției calciului în tubii distali și de inhibare a reabsorbției fosfatului în tubii proximali. Cel de al doilea efect predomină de departe asupra primului.

Efectul fosfaturic al PTH se însoțește de creșterea calcemiei și reducerea calciuriei. În afara acțiunii cuplate asupra balanței fosfo-calcice, PTH crește reabsorbția ionilor de magneziu și hidrogen, în timp ce scade pe cea a sodiului, potasiului și aminoacizilor. PTH inhibă, de asemenea, absorbția bicarbonatului în tubul proximal, de o manieră asemănătoare aceleia a fosfatului. Prin această acțiune se previne apariția alcalozei metabolice, care ar putea rezulta din eliberarea bicarbonatului în timpul disocierii cristalelor de hidroxiapatită din oase. În sfârșit, PTH stimulează la nivelul tubilor renali sinteza metabolitelor vitaminei D, cu acțiune asupra resorbției intestinale și osoase. Scăderea fosfaților din plasmă produsă de PTH, ca urmare a efectelor fosfaturice, potențează acțiunea directă a acestuia asupra metabolizării renale a vitaminei D, contribuind astfel la activarea resorbției fosfo-calcice și la creșterea calciului plasmatic.

Deși nu face parte din categoria hormonilor clasici de origine glandulară, vitamina D participă prin derivații săi la reglarea hormonală a

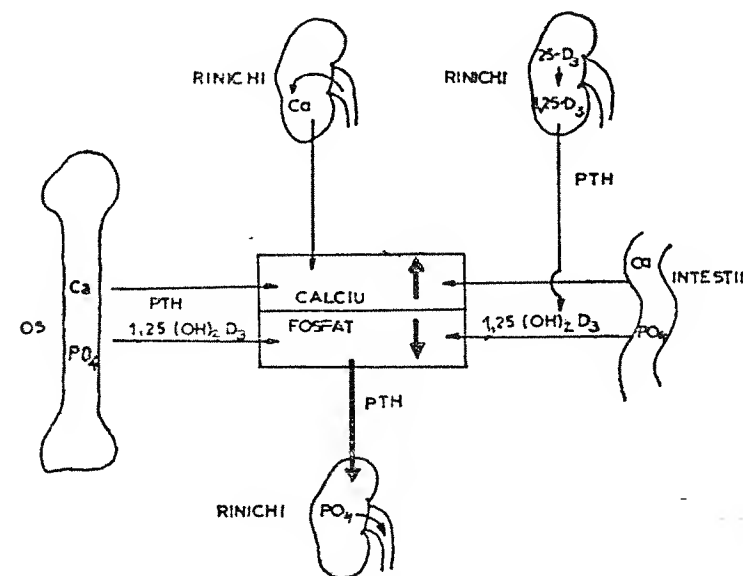


Fig. 425. Influența hormonului paratiroidian (PTH) asupra vitaminei D<sub>3</sub>.

metabolismului fosfo-calcic. Mai exact, atât vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferolul) de origine alimentară, cât și vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferolul), produsă în piele prin iradierea cu ultraviolete, sunt convertite la nivel hepatic în 25-hidroxicolecalciferol, care, la rândul său, este transformat în 1,25-dihidroxicolecalciferol la nivelul celulelor tubulare renale, cu participarea obligatorie a PTH (fig. 425).

Metabolitul dihidroxilat al vitaminei D<sub>3</sub> în pozițiile 1 și 25 [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] potențează acțiunea PTH asupra resorbției osoase și crește absorbția intestinală a calciului și fosforului. Așadar, activarea absorbției calciului și fosfatului la nivel intestinal de către PTH se realizează în mod indirect prin intermediul 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. La rândul său, rolul „hormonal” al 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> se datorește formării unei proteine de legare a calciului în celulele epiteliale intestinale. Aceasta preia și transportă ionii de calciu în citoplasma celulară, de unde îi deplasează apoi spre membrana bazală și capilarul sanguin prin difuziune facilitată. Concomitent 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> activează și absorbția de fosfați cuplată cu a calciului, cu participarea ATPazei calciu-dependente de la nivelul marginii „în perie” a epitelului intestinal.

Deficitul secretor de PTH determinat de creșterea calciului plasmatic este urmat atât de reducerea 1 alfa-hidroxilazei renale și conversiei 25-hidroxicolecalciferolului [25(OH)D<sub>3</sub>] în 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, cât și de scăderea

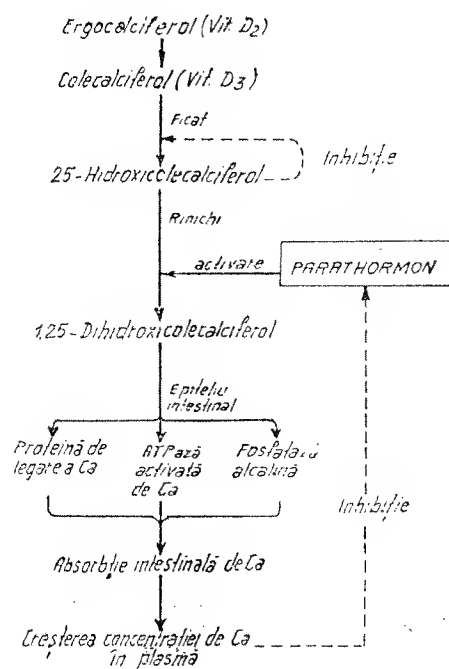


Fig. 426. Rolul hormonului paratiroidian și al 1,25-dihidroxicolecalciferolului în autoreglarea calcemiei.

resorbției calcice intestinale. Fenomene inverse se produc în cazul hipocalcemiei și hipersecreției de PTH. Prin astfel de relații de *feed-back* negativ și pozitiv se asigură rolul vitaminei  $D_3$  în controlul calcemiei (fig. 426).

Cât privește acțiunile directe ale PTH asupra resorbției osoase, acestea se produc prin mecanismul fixării hormonului pe receptori membranari specifici ai osteoclastelor și stimulării sistemului adenilat ciclază-cAMP. Sub influența acestuia este declanșat fenomenul în cascadă al activării protein kinazelor și fosforilării unei proteine necesare transportului crescut de calciu spre lichidele extracelulare. La rândul său, potențarea efectelor PTH asupra resorbției osoase de calciu de către  $1,25(OH)_2D_3$  se realizează prin mecanisme insuficient cunoscute. Nu se știe dacă aceasta îndeplinește rol de cofactor intracelular sau dacă stimulează sinteza unei proteine transportoare în spațiile extracelulare, în vederea resorbției, de o manieră asemănătoare celei intestinale. Sigur este faptul că o mare parte din acțiunile PTH sunt mimate *in vivo* de administrarea cAMP sau a unuia din analogii structurali ai acestuia.

Efectele metabolice multiple ale PTH sunt interpretate în mod diferit de partizanii teoriei osteolitice sau fosfaturice. Primii pun creșterea calciului plasmatic dublată de scăderea fosfaților pe seama resorb-

ției predominante a ionilor de calciu din oase, iar ceilalți o consideră consecința eliminării exagerate de fosfați pe cale urinară. Ambele dezechilibre ionice determină reacții compensatoare locale și generale în vederea restabilirii și menținerii echilibrului fosfo-calcic, cu participarea nu numai a PTH și  $1,25(OH)_2D_3$  ca principali factori hormonali hipercalcemianți, ci și a calcitoninei, prevăzută cu acțiuni hipocalcemiante.

**Reglarea secreției de PTH.** Sinteza și eliberarea PTH sunt dependente de concentrația ionilor de calciu din plasmă. Hipocalcemia stimulează, iar hipercalcemia inhibă secreția hormonului prin mecanismul acțiunii directe a calciului asupra celulelor principale din țesutul glandular paratiroidian. Transplantarea paratiroidelor în orice zonă a corpului asigură în continuare homeostazia calcică.

Efectele reglatoare produse pe cale exclusiv umorală apar evidente la cele mai mici variații ale calciului sanguin. Scăderea acestuia cu doar 10% este suficientă pentru a determina în următoarele 3—5 minute o dublare a secreției de PTH. Dacă hipocalcemia este de lungă durată, țesutul glandular paratiroidian se hipertrofiază compensator de 4—5 ori sau mai mult, în vederea creșterii activității sale secretorii și restabilirii concentrației normale a ionilor de calciu din sânge.

Reacțiile compensatoare de tip hiperplazic și hipersecretor ale paratiroidelor devin maxime în cazul scăderii calciului seric sub 7 mg/dl. Asemenea reacții apar în timpul sarcinii sau lactației ca urmare a consumului crescut de calciu sau a deficitului alimentar din rahitism. Efecte inverse, de tip inhibitor, provoacă hipercalcemia prin mecanismul deprimării țesutului glandular și sintezei de PTH. La aceasta se adaugă intensificarea degradării intraglandulare a hormonului și inhibarea lansării sale în circulație. Asemenea reacții inhibitoare pot produce alimentația bogată în calciu sau vitamine, precum și resorbția osoasă crescută din timpul imobilizării îndelungate.

Inhibarea secreției de PTH devine maximă când concentrația calciului a depășit 11 mg/dl. Ea nu este totală, ci se menține la un nivel bazal scăzut, indiferent de creșterea ulterioară a hipercalcemiei.

Adaosul sau sustragerea ionilor de calciu din lichidele extracelulare, determinând reacții compensatoare inverse ale secreției de PTH, sunt astfel rapid contracarate de efectele metabolice multiple ale acestuia, în vederea restabilirii homeostaziei calcice.

La reacțiile de *feed-back* negativ și pozitiv ale autoreglării secreției paratiroidiene de către variațiile ionilor de calciu din plasmă se adaugă modularea lor de către ionii de magneziu. Hipomagneziemia, de exemplu, reducând sinteza de PTH, inhibă secreția acestuia. Fenomenul nu pare să aibă însă o importanță fiziologică prea mare. Ionii fosfat, de asemenea, nu intervin direct, ci prin intermediul modificărilor produse în concentrația ionilor de calciu. Creșterea fosfaților din plasmă, însoțindu-se de scăderea calciului, determină activarea secreției de PTH și invers, cu consecințele respective asupra eliminării urinare a acestora.

Un oarecare grad de participare la autoreglarea secreției paratiroidiene există și în cazul vitaminei  $D_3$ . Metabolitul acesteia,  $1,25(OH)_2D_3$ ,

potențând resorbția osoasă și intestinală a ionilor de calciu, exercită efecte inhibitoare asupra secreției de PTH prin reacții de *feed-back* negativ realizate de excesul de calciu seric.

În general, reacțiile de reglare a secreției de PTH sunt cuplate cu ale calcitoninei, mai ales la copii și tineri. Sensul lor diferă însă, creșterea secreției de PTH produsă de hipocalcemie însoțindu-se de scăderea calcitoninei și invers, pentru a asigura eficacitatea reacțiilor compensatoare de restabilire a echilibrului fosfo-calcic.

### 13.6.3. CALCITONINA

Calcitonina (CT) este cel de-al doilea hormon implicat în reglarea metabolismului fosfo-calcic. Existența ei a fost sugerată mai întâi de Copp și colab. (1961), ca factor hipocalcemiant eliberat de la nivelul complexului glandular tiro-paratiroidian sub influența ionilor de calciu. Ulterior, Munson și colab. (1963) au precizat originea tiroidiană a acesteia la mamifere, dându-i numele de tirocalcitonină. La pești, amfibieni, reptile și păsări, CT este secretată de glandele ultimobrahiale. La om, secreția de CT este asigurată de celulele C parafoliculare, concentrate în porțiunea centrală a lobilor tiroidieni. Acestea sunt celule relativ mari, situate în țesutul interstițial dintre foliculii tiroidieni și bogate în mitocondrii și mici granule secretoare. Filogenetic, ele derivă din creasta neurală, fiind de natură neuro-ectodermică și fac parte din sistemul APUD. Neoplasmele tiroidiene plecate de la nivelul celulelor parafoliculare secretă adeseori cantități mari de calcitonină.

Din punct de vedere chimic, CT este un polipeptid constituit din 32 de aminoacizi, cu o punte disulfidică între aminoacizii din pozițiile 1 și 7. Structura sa chimică este similară la om, porc și somon, prezentând unele diferențe numai în ceea ce privește secvența aminoacizilor și o greutate moleculară de 3 400 de daltoni.

Ca și în cazul PTH, sinteza CT are loc dintr-un precursor, care conține și un al doilea factor activ, denumit katalcalcina, prevăzut cu proprietăți hipocalcemiante, potențatoare ale calcitoninei.

Factorul stimulant major al secreției de calcitonină este reprezentat de creșterea calciului în plasmă. Intensitatea răspunsului secretor variază de la o specie la alta și depinde de nevoia de a preveni hipercalcemia. El este mai intens la animalele care trăiesc în mediul acvatic cu concentrație mare în ioni de calciu.

La om, conținutul plasmăi în calcitonină variază între 10 și 100 pg/ml și crește de 2—10 ori după creșterea bruscă a calcemiei cu 1 mg/dl. Răspunsuri mai brutale se obțin la pacienții cu tumori secretante de calcitonină. Ingestia de alimente stimulează, de asemenea, secreția de calcitonină, fără creșterea calciului în plasmă. Acest efect este mediat de unii hormoni gastro-intestinali și mai ales de gastrină. Calcitonina circulantă are o perioadă de înjumătățire de 20—30 de minute, fiind degradată la nivel renal și eliminată pe cale urinară.

Acțiunile sale la mamifere și om sunt numai parțial cunoscute. Efectul major al calcitoninei este scăderea rapidă a calciului plasmatic. Am-

plarea răspunsului hipocalcemiant este proporțională cu aceea a *turn-over*-ului osos. De aceea, animalele sau persoanele tinere sunt mai afectate decât cele adulte.

Acțiunea hipocalcemiantă a CT se datorește inhibiției proceselor de osteoliză și resorbție de la nivelul osteoclastelor, mai ales când acestea sunt stimulate de PTH. Alterând structura și activitatea demineralizantă a acestora, CT se comportă ca un veritabil antagonist fiziologic al efectelor osteolitice ale PTH. Spre deosebire de inhibarea resorbției din oase, absorbția intestinală și renală a calciului este mai puțin afectată de CT.

Asupra fosfatului, CT acționează ca și PTH, în sensul scăderii sale din plasmă, ca urmare a preluării de către celulele osoase și complexării cu calciu la acest nivel. Hipofosfatemia nu este însă însoțită și de fosfaturie.

Efectele predominant hipocalcemiante ale CT se produc pe trei căi principale:

- reducerea activității osteolitice și înclinarea balanței spre depunere rapidă de calciu în fracția mobilă ușor șanjabilă a osului;
- creșterea activității osteoblastice concomitent cu inhibarea osteoclastelor;
- inhibarea formării de noi osteoclaste din celula primitivă, osteoprogenitoare.

Opunându-se resorbției și efectelor hipercalcemiante ale PTH, calcitonina încetinește procesul de remodelare osoasă la adult. La copil, din contră, CT favorizează primenirea și creșterea țesutului osos, datorită *turnover*-ului mult mai intens al ionilor de calciu. În boala Paget (osteita deformantă), în care activitatea osteoclastelor este accelerată, CT reduce absorbția calciului.

La baza acestor efecte stă activitatea adenilat ciclazei și sintezei de cAMP celular prin intermediul receptorilor membranari. cAMP ca mesager intracelular, favorizând sechestrarea calciului în mitocondrii, reduce concentrația citosolică a acestuia și efluxul din celulele osoase în lichidul extracelular. O acțiune analgezică a fost recent demonstrată.

**Reglarea secreției de CT.** Este calciu-dependentă, ca și în cazul PTH. Concentrația ionilor de calciu din plasmă controlează secreția de CT printr-un mecanism de *feed-back* invers celui care reglează secreția de PTH. Astfel, creșterea concentrației calciului determină intensificarea secreției de CT. În cazul creșterii cu aproximativ 10% a calcemiei, debitul secretor al CT crește imediat de 3 până la 6 ori. Durata sa este însă mult mai redusă decât a PTH. Din această cauză, reglarea de lungă durată a echilibrului fosfo-calcic este dominată de PTH. Calcitonina participă mai ales la limitarea efectelor osteolitice ale PTH și la refacerea cât mai rapidă a stocului osos de calciu. Acționând ca un sistem integrat, autoreglarea metabolismului fosfo-calcic este asigurată astfel pe cale umorală dublă, cu participarea PTH, pe de o parte, și a CT tiroidiene, pe de alta. Prin intermediul acestora, calcemia reglează calcemia, ca rezultat al propriei lor activități.

## 13.7. EPIFIZA

Considerată până nu de mult „secretul rușinos al endocrinologiei“, epifiza a devenit obiectul unor cercetări minuțioase de anatomie comparată, histofiziologie, biochimie și farmacologie de abia în ultimele decenii, după identificarea unor sindroame clinice cu tulburări gonadale dominante (macrogenitosomie) de cauză epifizară.

## 13.7.1. PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE

La mamifere, epifiza se găsește la nivelul extremității superioare a ventriculului III, între comisura posterioară, îndărăt, și trigonul habenular, înainte, formând împreună cu organul subcomisural un complex neuro-endocrin periependimar analog celui hipotalamo-hipofizar, denumit complexul epifizo-habenular. La om, glanda este de mărimea unui bob de mazăre și se prezintă ca un con de pin, situat pe linia mediană, cu baza orientată anterior, de unde și denumirea de pineală.

În timpul dezvoltării filogenetice, epifiza s-a transformat din organ fotoreceptor (al treilea ochi) în formațiune secretoare endocrină, înervată în mod predominant de terminațiile ganglionului simpatic cervical superior, ajunse la glandă atât pe calea plexului carotidian intern și a rețelei nervoase perivascularare pineale, cât și a nervilor conarii, în cazul polului caudal.

Înervația glandei pineale deși pare a fi exclusiv vegetativă de natură simpatică, țesutul glandular prezintă o serie de conexiuni nervoase cu formațiunile diencefalice, rinencefalice și mezencefalice învecinate.

Acestea fac posibilă participarea epifizei la reacțiile neuro-endocrine influențate de rinencefal, pe de o parte, și de hipotalamus, pe de alta. O mare parte din informațiile rinencefalice fiind destinate hipotalamusului, aceiași stimuli par să activeze simultan atât complexul hipotalamo-hipofizar, cât și sistemul epifizo-habenular.

Lumina și întunericul, de exemplu, influențează ritmul nictemeral al secreției epifizare pe cale simpatică, cu participarea căii retino-hipotalamice și a nucleului suprachiasmatic din hipotalamusul anterior.

Structura internă a pinealei prezintă la om toate caracteristicile histologice și metabolice ale unui organ glandular activ nu numai în perioada copilăriei, cum s-a crezut inițial, ci în tot cursul vieții. Țesutul parenchimos glandular este format din celule secretoare de origine neuro-epitelială, denumite pinealocite, dispuse sub formă de lobuli și prevăzute cu prelungiri perivascularare și contacte sinaptice realizate de terminațiile filetelor simpatice postganglionare. Depozitarea calciului în celulele gliale și stromale perilobulare sub formă de concrețiuni calcare (*corpora arenacea*) nu alterează semnificativ metabolismul și funcția secretorie a pinealocitelor. Acestea sunt bogate în serotonină și mai ales melatonină, ca principal hormon epifizar, de natură indolică.

## 13.7.2. HORMONII EPIFIZARI

Cercetările de biochimie ale pinealei din ultimele trei decenii au precizat căile de formare a melatoninei din serotonină, rezultată, la rândul său, din transformarea triptofanului în 5-hidroxitriptamină, cu ajutorul unor enzime specifice. Prin acetilarea serotoninei (5-hidroxitriptaminei) de către N-acetil transferază se formează N-acetilserotonina, care este transformată de către hidroxiindol-O-metiltransferază (HIOMT) în melatonină (N-acetilmetoxiserotonină). Aceasta a fost descoperită de Lerner și colab. (1959) în extractele epifizare bovine și denumită astfel datorită acțiunii puternice de albire a pielii de broască, produsă prin mecanismul contracției granulelor pigmentare ale melanocitelor. Dintre derivații metoxiindolici rezultați din metabolizarea serotoninei și melatoninei în pineală, mai important pare a fi produsul de dehidrogenare ciclică — tetrahydroharmanul — care face parte din categoria beta-carbolinelor epifizare, incriminate de Farrel (1961) în stimularea secreției de aldosteron. Dacă adrenoglomerulotrofina, descoperită de Farrel în epifiză ca un factor aldosteronoeliberator, este derivat indolic sau hormon peptidic, rămâne de stabilit.

Unul din primii hormoni cu structură polipeptidică identificați în pineală a fost *arginin-vasotocina*. Aceasta îndeplinește rol de hormon antidiuretic hipofizar la vertebratele inferioare, inclusiv la păsări, și numai la mamifere face oficiul de factor hormonal epifizar. Prezența sa în pineala bovinelor a fost semnalată mai întâi de Milcu și colab. (1963) și confirmată ulterior la porcine, ovine, șobolan, pisică, iepure și om.

Arginin-vasotocina este un nonapeptid cu structură și proprietăți similare cu ale ADH hipofizar.

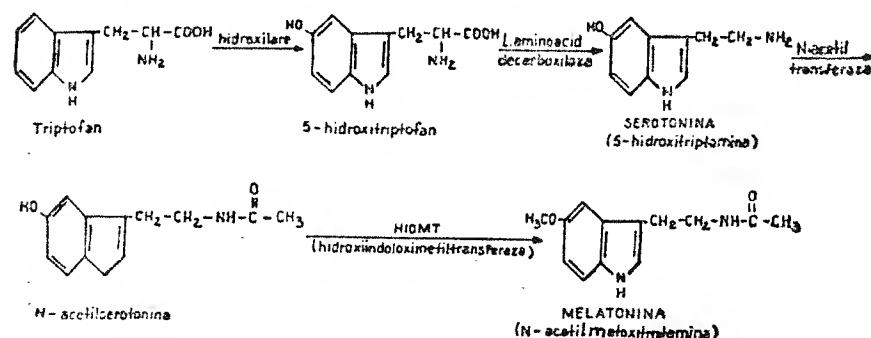
În afară de melatonină și arginin-vasotocină, epifiza conține și alte peptide active, inclusiv angiotensină (Coculescu și colab., 1977), formată local cu participarea unei enzime de tip renin, sensibilă la privațiunea de somn paradoxal, întuneric și lumină, precum și la variațiile presiunii osmotice a sângelui (Haulică și colab., 1974—1975).

Majoritatea cercetătorilor admit în prezent că epifiza conține cel puțin două categorii de hormoni: indolici și peptidici (fig. 427).

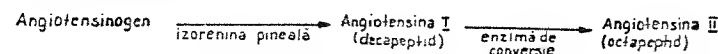
**Implicații fiziologice.** Polimorfismul structural și biochimic al epifizei este dublat pe plan funcțional de o gamă variată de proprietăți fiziologice, care diferă de la o specie la alta. La mamifere, glanda pineală nu și-a uitat total trecutul de organ senzorial și, deși nu mai posedă elemente fotosensibile, funcțiile sale sunt dependente de lumină.

Se știe de mult timp că lumina și întunericul influențează, prin intermediul epifizei, dezvoltarea și funcțiile ciclice ale organelor sexuale. Influențarea gonadelor de către lumină se realizează prin hipofiză cu ajutorul hormonilor epifizari, ale căror sinteză și eliberare prezintă mari variații nictemerale. Astfel, în timp ce nivelul melatoninei apare scăzut în timpul zilei și crescut în timpul nopții, arginin-vasotocina prezintă variații diurne inverse cu răsunetul morfo-funcțional corespunzător asupra gonadelor masculine sau femele. Prolungirea perioadei de iluminare zilnică, de exemplu, la șobolancă adultă, determină creșterea greutății ovarelor

## 1. MELATONINA



## 2. ANGIOTENSINA.



## 3. VASOTOCINA (nonapeptid)

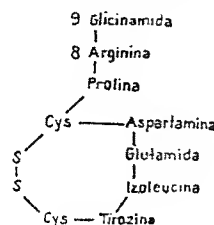


Fig. 427. Biosinteza și structura chimică a hormonilor indolici și peptidici epifizari.

și a predispoziției la estru precoce. Lumina continuă poate induce chiar estru permanent la rozătoare.

La masculi, expunerea la lumină de lungă durată produce hipertrofie testiculară, în timp ce întunericul produce involuția testiculelor. Extirparea pinealei, prevenind atât hipertrofia, cât și involuția testiculară, demonstrează participarea acesteia la reglarea activității gonadelor. Ajustările ciclurilor reproductive sezoniere se datoresc, la multe mamifere, sincronizării activității sexuale cu fazele ciclului solar, pentru a asigura nașterea și dezvoltarea puilor în sezonul cald. Rolul gonadal al epifizei, întrevăzut de clinicieni și demonstrat de experimentări, este astfel unanim admis în prezent.

Structura și funcțiile organelor sexuale primare și secundare ale mamiferelor sunt sub influența activității secretorii a glandei pineale. În general, hiperfuncția epifizară se însoțește de pubertate întârziată,

iar hipofuncția, de pubertate precoce. Punctul de impact al secreției pineale cu funcțiile gonadale îl constituie complexul hipotalamo-hipofizar, asupra căruia hormonii epifizari acționează în sens inhibitor. Atât melatonina, ca principal hormon epifizar, cât și arginin-vasotocina exercită un puternic efect antigonadotrop, realizat prin intermediul hipotalamusului, ca urmare a inhibării factorului de eliberare a gonadotrofinelor hipofizare. Printr-un mecanism similar, hormonii epifizari inhibă secreția de ACTH și de hormon tireotrop, însoțită de scăderea funcției secretorii a cortico-suprarenalelor și tiroidci.

După cum se vede, rolul endocrin al epifizei diferă de al celorlalte glande cu secreție internă. Hormonii indolici (melatonina) și peptidici (arginin-vasotocina, angiotensina, factorul antigonadotrop, factorul hipoglicemiant, TRH, LRH, somatostatina etc.) eliberați în sânge sau LCR nu acționează asupra organelor-țintă periferice, ci prin intermediul funcțiilor nervoase din diencefal și, mai ales, al complexului hipotalamo-hipofizar. Receptorii sensibili la acțiunea hormonilor epifizari găsindu-se în structurile periventriculare diencefalice, glanda se comportă mai mult ca un „reglator al reglatorilor”, decât ca organ de comandă și control direct al unor teritorii efectoare periferice, cum este teritoriul gonadal (fig. 428).

Spre deosebire de hipofiză, glanda pineală îndeplinește rol de traductor neuro-chimic cerebral al informațiilor sosite la nivelul structurilor diencefalice, implicate în procesele de integrare neuro-endocrine. Diversii stimuli externi (lumină, întuneric, stres etc.) influențează secreția epifizară pe cale predominant simpatică, punând în funcție un mecanism reglator accesoriu, suprapus celui care stă la baza reglării intrinseci, dependentă de factori ai mediului intern. Printr-un astfel de mecanism, epifiza realizează modularea principalelor secreții neuro-endocrine și adaptarea lor la condițiile impuse de mediul extern, îndeplinind rolul unui veritabil ceas biologic. Prin efectele lor neuro-sedative, atât melatonina, cât și arginin-vasotocina par să contribuie la inducerea fazei paradoxale de somn profund. Pe de altă parte, melatonina este implicată în reproducere, iar sistemul renină-angiotensină în reglarea ingestiei de apă și a secreției de aldosteron.

**Reglarea secreției hormonale epifizare.** Se efectuează pe cale predominant nervoasă, cu participarea sistemului simpatico-adrenergic. Variațiile determinate de întuneric și lumină sau de diversele suprasolicități simpatice influențează, prin noradrenalina eliberată, procesele de formare și eliberare a melatoninei.

Integritatea inervației simpatice constituie de altfel condiția obligatorie a producerii variațiilor nictemerale ale serotonininei și melatoninei din epifiză. Simpatectomia chimică, provocată de 6-hidroxi-dopamină sau reserpină, produce, ca și gangliotomia simpatică cervicală bilaterală, o veritabilă pinealectomie funcțională, datorită spoliei de noradrenalina a terminațiilor simpatice epifizare. Ca principal mediator simpatic, noradrenalina stimulează activitatea N-acetil transferazei, favorizând transformarea serotonininei în N-acetilserotonină și melatonină. În cursul nopții, conținutul în noradrenalina al terminațiilor simpatico-epifizare



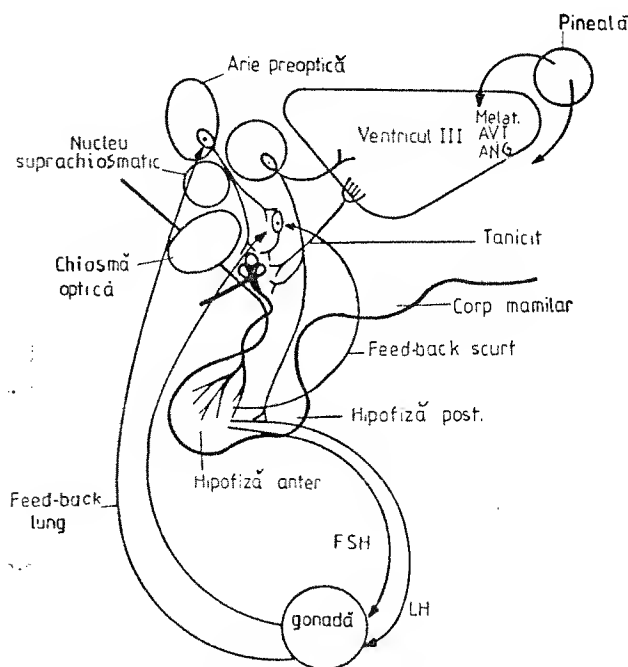


Fig. 423. Influențe epifizare asupra axului hipotalamo-hipofizo-gonadal.

crește, atrăgând după sine activarea biosintezei de melatonină. Odată cu apariția luminii, noradrenalina scade datorită eliberării sale intense, urmată de inactivarea rapidă cu consecință respectivă asupra sintezei de melatonină. Acțiunea stimulatorie a noradrenalinei se realizează prin mecanismul activării adenilat ciclazei membranare și formării de cAMP, necesar sintezei de N-acetil transferază. Conținutul în melatonină al epifizei depinde, în ultimă instanță, de cantitatea de N-acetil-serotonină sintetizată de către N-acetil transferază sub influența noradrenalinei.

Secreția de melatonină este influențată și de hormoni sexuali, prin fenomene de *feed-back* pozitiv și negativ, gonado-pineali. Factorii neuro-umoral de reglare a secreției de arginin-vasotocină și angiotensină sunt insuficient studiați.

### 13.8. TIMUSUL

Cercetările asupra timusului, ca organ endocrin indispensabil prelucrării și maturării limfocitelor T implicate în imunitatea celulară, au dus la descoperirea unei întregi familii de peptide hormonale timice, denumite inițial timozine.

**Timozinele.** Dintre acestea, mai bine studiată este timozina alfa-1. Ea se formează din protimozină alfa, este constituită din 28 de aminoacizi și are greutatea moleculară de 3108 daltoni. Concentrația sa plasmatică crește în perioada inițială a lactației pentru a asigura dezvoltarea imunității nou-născutului, și scade odată cu vârsta. Principala acțiune a timozinei alfa-1 constă în stimularea diferențierii markerilor specifici limfocitelor T de tipul dezoxinucleotidil transferazei, în vederea creșterii răspunsurilor mitogene, proliferării și maturării acestora. Administrarea ei la șoarece crește frecvența reacțiilor mitogene și producerea de interleukină-2 a limfocitelor T.

Spre deosebire de timozina alfa-1, timozinele beta-1 și beta-4 acționează în sens stimulator nu numai la nivel timic, ci asupra măduvei osoase.

În cazul timozinei beta-4 s-au pus în evidență efecte de stimulare și a factorului eliberator de LH hipofizar, cu consecințe funcționale importante asupra funcției de reproducere (dezvoltare ovariană, stimularea ovogenezei etc.).

**Timulina.** Este un alt hormon timic cu structură peptidică și greutate moleculară mică. Formată numai din 9 aminoacizi, ea se găsește în plasmă legată de zinc. Activitatea sa de stimulare a markerilor de diferențiere se exercită atât asupra limfocitelor T, cât și a limfocitelor B. Timulina crește în oarecare măsură și activitatea celulelor NK (*Natural Killer*). ACTH și hormonii tiroidieni intensifică secreția de timulină, sugerând posibilitatea unor interrelații între hormoni hipofizari și sistemul imun în stres. Concentrația sa plasmatică este redusă în bolile autoimune, la pacienții cu SIDA și la persoanele subnutrite.

Administrarea timulinei s-a dovedit utilă în lupusul eritematos și poliartrita reumatoidă.

**Timopoietina.** Este, de asemenea, hormon timic de natură polipeptidică, prevăzut cu capacitatea de a induce diferențierea precoce a timocitelor imunoreglatoare de limfocite T periferice. Ea constituie capul de serie al unei familii de trei timopoietine. Spre deosebire de timopoietina I, care este formată din 49 de aminoacizi și are greutatea moleculară de 5562 de daltoni, timopoietina III, denumită și tisplemină, fiind secretată de splină este mai puțin studiată. Administrarea timopoietinelor determină creșterea reacțiilor imune și activitatea limfocitelor T *helper*. Activând complexul hipotalamo-hipofizar, timopoietinele stimulează secreția de ACTH și somatotrop, însoțită de creșterea cortizolului plasmatic.

Un *factor umoral timic* diferit de peptidele hormonale menționate, în structura căruia intră doar 8 aminoacizi, a fost recent izolat din timu-

sul de vițel. Acesta crește producerea de interleukină-2 în splină și intensifică activitatea limfocitelor T la nivel celular. Astfel, factorul umoral timic realizează regresia infecțiilor virale și favorizează refacerea parametrilor imuni implicați în reacțiile de apărare imunitară normală.

Deși insuficiente, cunoștințele referitoare la structura și acțiunile hormonilor timici fundamentează conceptul actual de timus ca organ endocrin. Totodată, ele aduc noi dovezi clinico-experimentale în favoarea rolului determinant al timusului în realizarea reacțiilor de neuro-imunomodulare normale și patologice.

## 14. HORMONII LOCALI

În afara hormonilor circulanți secretați de glandele endocrine clasice, un rol important în autoreglarea marilor funcții dețin hormonii locali, ca produși de sinteză și secreție ai celulelor neuro-glandulare (derivate din creștele neurale) ale sistemului endocrin difuz, paracrin sau APUD. Acesta a fost identificat mai întâi în intimitatea epitelului gastro-intestinal, pentru ca, ulterior, să i se demonstreze prezența în numeroase alte țesuturi și organe. Celulele paracrine posedă capacitatea de a capta precursori ai aminelor biogene și a-i decarboxila, în vederea formării de peptide prevăzute cu proprietăți stimulative sau inhibitoare asupra celulelor din jur (fig. 429). De aici și denumirea de celule APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*) dată de către Pearse (1966) celulelor neuro-glandulare din tubul digestiv, pancreas, plămâni, căi hepato-biliare, uro-genitale etc. Ulterior s-a precizat că și pe alte căi metabolice se pot forma hormoni locali la nivel celular, atât de natură proteică, cât și lipidică.

Asemenea celule formatoare de hormoni locali sunt larg răspândite în întregul organism, reprezentând cea de a treia cale efectoare, alături de căile somato-vegetative și endocrine clasice.

Produșii de secreție ai celulelor neuro-glandulare au structură aminică, polipeptidică sau lipidică.

Din prima categorie fac parte histamina, serotonina, octopamina și alte monoamine biogene.

În cea de a doua categorie au fost incluse toate peptidele biologic active rezultate din metabolismul propriu al diverselor țesuturi periferice și centrale, începând cu hormonii gastro-intestinali, kininele plasmatice și sistemul renină-angiotensină și sfârșind cu peptidele opioide, substanța P, neurotensina, neurokinina și altele. Datorită prezenței și eliberării lor în cantități variabile, multe din organele cu funcții înalt diferențiate, cum sunt creierul, inima sau plămânul, sunt considerate și organe endocrine.

Cea de a treia categorie de hormoni locali este reprezentată de de-

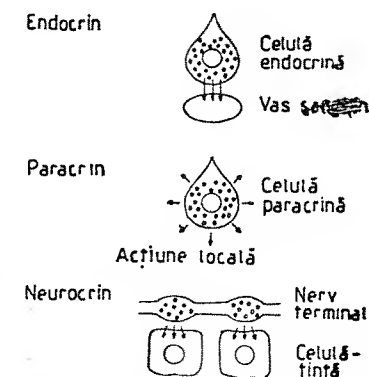


Fig. 429. Modalități diferite de transmisie a semnalelor chimice în organism.

rivații acizilor grași polinesaturați de tipul prostaglandinelor (PGA, PGE, PGF), prostaciclinelor, tromboxanilor și leucotrienelor. În majoritatea celulelor APUD coexistă hormoni peptidici cu monoamine biogene (histamina, dopamina, serotonina), produși care sunt eliberați împreună, fie în circulație, cu rol endocrin, fie în spațiul interstițial, cu rol paracrin. Ipoteza sistemului APUD are meritul de a semnaliza și argumenta originea comună a celulelor care asigură atât controlul nervos, cât și endocrin al organismului, precum și existența acelorași factori umorali în țesuturile: nervos, gastro-intestinal, miocardic, pulmonar, renal etc.

În același timp, această ipoteză oferă o mobilitate conceptuală în ceea ce privește potențialul multifuncțional al hormonilor APUD. De exemplu, peptidele opioide pot acționa ca neurotransmițători în sistemul nervos central sau periferic, ca hormon tradițional (clasic) după eliberarea din hipofiză și medulosuprarrenală sau ca hormon paracrin în tractul gastro-intestinal.

În timp, denumirea de sistem neuro-endocrin difuz a fost criticată, întrucât nu toate celulele APUD au origine neuro-ectodermală. Astfel, sistemul de celule APUD gastro-intestinale este tipic endocrin, atât din punct de vedere histologic, cât și embriologic (nederivând din creștele neurale); mai adecvat fiind termenul de sistem endocrin difuz. Cu toată lipsa unui sistem cuprinzător de clasificare unanim acceptat, care să satisfacă din punct de vedere embriologic, morfologic și funcțional (situație justificată de altfel prin existența reală și frecvent greu de delimitat a interpătrunderii sau răspândirii difuze a celulelor cu potențial secretor endocrin), se poate considera că sistemul APUD prezintă o componentă centrală și o altă periferică, ambele eliberatoare de factori hormonalți comuni sau proprii teritoriului respectiv, prevăzuți cu acțiuni modulatorie locale sau la distanță.

#### 14.1. MONOAMINELE BIOGENE

Dintre monoaminele biogene, mai bine cunoscute sunt histamina și serotonina.

**Histamina** este larg răspândită în aproape toate țesuturile regnului animal. Concentrația sa variază în funcție de specie și țesut. Cele mai mari cantități au fost găsite la iepuri (1—5  $\mu\text{g/ml}$  sânge), iar cele mai reduse la câine (0,001—0,04  $\mu\text{g/ml}$  sânge). Pisica, cobaiul și omul prezintă valori intermediare (0,02—0,08  $\mu\text{g/ml}$  sânge). Pielea, mucoasa gastro-intestinală și plămânii conțin cele mai mari cantități de histamină la om. Principalul loc de sinteză, stocare și eliberare este mastocitul din adventicia vaselor sanguine. În afara histaminei mastocitare există și un stoc tisular nemastocitar de histamină. Acesta a fost identificat în mucoasa gastro-intestinală și țesutul nervos cerebral.

Sinteza histaminei se realizează prin decarboxilarea histidinei cu ajutorul histidin decarboxilazei, care folosește piridoxal fosfatul drept

coenzimă. Eliberarea sa din granulele mastocitare este determinată de către numeroși factori de agresiune tisulară, începând cu infecțiile, arsurile și reacțiile de hipersensibilitate mediată și sfârșind cu extracelule proteice, veninurile și alte substanțe cu greutate moleculară mare (dextran, polivinilpirolidonă, curarizante, unele antibiotice etc.). Degranularea mastocitelor ca principală etapă a eliberării de histamină este calciu-dependentă. În cazul terminațiilor neuronale, eliberarea histaminei apare condiționată de depolarizarea membranelor.

Acțiunile fizio-farmacologice ale histaminei sunt multiple. Ele se realizează prin intermediul a două tipuri de receptori histaminici,  $H_1$  și  $H_2$ . Spre deosebire de receptori histaminici de tipul  $H_1$ , care stau la baza efectelor bronhoconstrictoare, uterine, intestinale și vasodilatatoare periferice, receptori  $H_2$  sunt implicați în acțiunile gastrosecretorii. Acestea sunt utilizate în explorarea funcției secretorii a stomacului, descrisă la capitolul de fiziologie digestivă. Efecte secretagoge exercită histamina și la nivelul glandelor salivare și lacrimale, pancreasului, bronhiilor, intestinului și medulosuprarenealei.

Ca mediator chimic potențial al fibrelor senzitive histaminergice, histamina endogenă participă la producerea reacțiilor reflexe de axon și la apariția senzației de durere.

În calitate de hormon local, histamina mastocitară și nemastocitară contribuie la mecanismele de reglare a circulației din cursul reacțiilor hiperemice de apărare tisulară normală și patologică. Participarea ei a fost demonstrată atât în manifestările alergice locale și generale, cât și în fenomenele adaptative de tipul hiperemiei din efortul fizic, hipertermiei, inflamației etc. Tot ca hormon local, histamina stimulează musculatura netedă gastro-intestinală, bronșică și uterină, precum și unele secreții glandulare (gastrică, intestinală, pancreatică, salivară, lacrimală etc.).

Activarea receptorilor histaminergici produce modificări ale conținutului în nucleotide ciclice intracelulare. Prin intermediul receptorilor  $H_1$  blocați de antihistaminicele clasice, histamina activează adenilat ciclaza membranară, determinând acumularea de cAMP la nivel celular. Se pare că prin același mecanism se realizează efectele de tip  $H_2$  (gastrosecretorii), inhibitate de burimamidă și metiamidă.

La nivel central, histamina îndeplinește atât rol de mediator chimic hipotalamic, cât și modulator al activității și metabolismului cerebral. Activarea adenilat ciclazei de către histamină a fost observată în hipocamp, hipotalamus și neocortex. Unele antidepresante par să acționeze prin blocarea adenilat ciclazei sensibile la histamină.

Inactivarea histaminei endogene și exogene se realizează fie prin metilare, cu ajutorul imidazol N-metil transferazei prezente în cantități mari în mucoasa gastrică, fie prin dezaminare oxidativă, de către histaminaza (diaminoxidaza) tisulară sau plasmatică. Aceasta din urmă este crescută în cursul sarcinii.

Serotonina, enteramina sau 5-hidroxitriptamina, îndeplinește ca și histamina criterii atât de substanță neurotransmițătoare, cât și de hor-

mon local. Faptul apare firesc dacă se au în vedere similitudinile ultrastructurale dintre celulele nervoase și endocrine, prevăzute în ambele cazuri cu proprietăți secretoare. Principalele surse de serotonină la mamifere sunt celulele enterocromafine din mucoasa gastro-intestinală, mastocite și țesutul nervos cerebral. Spre deosebire de mastocite, care sunt capabile să producă serotonină, trombocitele fac doar oficiul de transport al acesteia.

Sinteza serotoninei rezultă din hidroxilarea triptofanului, urmată de decarboxilare. Blocarea triptofan hidroxilazei de către para-clorofenilalanină determină depleție de serotonină și insomnie. Spre deosebire de enzima hidroxilantă formatoare de 5-hidroxitriptofan, decarboxilaza acestuia (5-HT decarboxilaza) nu are caracter limitant. Stocarea la nivel celular se face în prezența ATP sub formă de vezicule granulare ușor degradabile de către reserpină și derivații săi. Pe această cale, reserpină provoacă depleție nu numai de catecolamine, ci și de serotonină. Eliberarea este calciu-dependentă atât în cazul celulelor enterocromafine și al mastocitelor, cât și al neuronilor serotoninergici.

Acțiunile fizio-farmacologice ale serotoninei sunt numeroase și se produc prin intermediul receptorilor serotoninergici. Aceștia sunt de două tipuri:  $S_1$  și  $S_2$ . În timp ce receptorii  $S_1$  sunt responsabili de efectele vasodilatatoare ale serotoninei din teritoriile muscular și cutanat, receptorii  $S_2$  sunt vasoconstrictori arteriali și venoși în teritoriile splanhnic și pelvin. Pe această bază s-au introdus substanțele blocante de receptorii  $S_2$  de tipul ketanserinei în tratamentul hipertensiunii arteriale. Cele două tipuri de receptori serotoninici au fost identificate și la nivelul plachetelor, sistemului nervos, tubului digestiv și altor teritorii efectoare. Prin intermediul acestora, serotonină provoacă efecte de tip excitator sau inhibitor la nivelul diverselor țesuturi și organe.

Dacă efectele vasculare diferă în funcție de teritoriul vascular, asupra musculaturii netede digestive, uterine și bronșice exercită în mod constant acțiuni stimulante. Concomitent cu creșterea motilității gastro-intestinale, serotonină provoacă bronhoconstricție și vasodilație în segmentul cefalic și roșeața feței, caracteristică sindromului carcinoid (hipersecretor de serotonină). Fenomene similare de eliberare crescută a serotoninei au loc în cazurile de agresiune mastocitară și agregare plachetară. Serotonină astfel eliberată participă la reacțiile tisulare locale de tip capilaroconstrictor, contribuind la realizarea timpului vascular al hemostazei fiziologice.

Ca produs de secreție a celulelor paracrine din tubul digestiv, căile biliare, pancreatice și respiratorii, serotonină îndeplinește rol de hormon local și la distanță, prevăzut cu acțiuni predominant activatoare ale contractilității și secrețiilor respective. Efectele musculotrope ale serotoninei sunt antagonizate de metisergid, LSD, ciproheptadină etc.

La nivel central, serotonină este implicată în realizarea diverselor activități comportamentale. Un rol sigur deține în geneza somnului cu unde lente, întrucât administrarea de precursori ai serotoninei induce

somnul, iar inhibarea sintezei acesteia cu para-clorofenilalanină determină insomnie (Jouvet, 1972). Efecte inhibitoare exercită serotonină și asupra structurilor simpatice și căilor nociceptive cerebro-spinale. Echilibrul serotonină-catecolamine cerebrale asigură menținerea presiunii sanguine, temperaturii corporale, ingestiei de alimente și activități psiho-afective în limite normale. Numeroase cercetări clinico-experimentale din ultimii 20 de ani indică existența unei corelații semnificative între comportamentul agresiv, autodistructiv (autoagresiune) și suicidal, pe de o parte, și concentrațiile scăzute la nivel central ale serotoninei, dopaminei și metaboliților acestora, pe de altă parte. Subiecții care prezintă alterări cu localizare paleocorticală a *turnover*-ului metabolic al aminelor biogene se constituie ca un „grup de risc” din acest punct de vedere. Participarea serotoninei la elaborarea diferitelor forme de activitate neuro-psihică este sprijinită atât de efectele antidepressive ale imipraminei și iproniazidei, ca inhibitori ai inactivării sale de către MAO, cât și de proprietățile halucinogene ale blocării receptorilor serotoninici din creier de către derivații acidului lisergic.

În afara serotoninei, la nivel cerebro-spinal există și alți derivați activi ai triptofanului. Dintre aceștia fac parte triptamina, 5-metoxitriptamina și melatonina (ca hormon pineal). Triptamina și 5-metoxitriptamina se găsesc mai ales în mezencefal. Concentrația 5-metoxitriptaminei este crescută în LCR al bolnavilor de schizofrenie acută și manie, iar administrarea sa intracisternală produce catatonie.

Octopamina se găsește în majoritatea organelor prevăzute cu inervație simpatică, cu rol neprecizat încă. Ea este sintetizată din tiramină cu ajutorul dopamin beta-hidroxilazei și stocată în veziculele celulelor cromafine simpatice, reprezentând 5—10% din conținutul total de catecolamine. Eliberarea sa are loc simultan și în aceleași condiții cu catecolaminele din teritoriile presinaptice, sugerând rolul acesteia de cotransmițător sau modulator al mediației chimice simpatico-adrenergice. Localizarea subcelulară a octopaminei la nivelul terminațiilor simpatice nu exclude posibilitatea rolului său de fals mediator simpatic.

## 14.2. HORMONII LOCALI PEPTIDICI

Perfecționarea continuă a tehnicilor de purificare, identificare și caracterizare a peptidelor biologice active a contribuit substanțial la cunoștințele actuale despre hormonii locali de natură peptidică. O mare parte dintre aceștia au fost prezentați deja, ca principali factori de autoreglare locală și generală a circulației, digestiei, excreției etc.

În cele ce urmează vor fi expuse principalele implicații funcționale privind sistemul renină-angiotensină, sistemul kininogenaze-kinine, hormonii gastro-intestinali, sistemul opiat endogen, substanța P, neurotensina și factorul natriuretic atrial.

## 14.2.1. SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ

Sistemul renină-angiotensină (SRA) este unul din cele mai cunoscute componente ale sistemului APUD, cu roluri majore în reglarea hidroelectrolitică și cardio-vasculară a organismului. Au trecut aproape 100 de ani de la descoperirea reninei de către Tigerstedt și Bergman (1898) și cercetările privind implicațiile funcționale ale SRA atât de origine renală, cât și extrarenală reprezintă în continuare una din „zonele fierbinți” atât ale studiilor experimentale de fiziologie, cât și ale fiziologici clinice. Având în vedere că SRA de origine renală a fost expus la capitolul Fiziologia aparatului excretor (biosinteza componentelor sistemului, roluri, reglare), vom prezenta mai întâi succint SRA sistemic, de origine predominant renală, insistând asupra acțiunilor fiziofarmacologice ale angiotensinei II active. Acesta este un sistem enzimatic cu rol hormonal circulant, prevăzut cu acțiuni periferice și centrale bine cunoscute. Angiotensina II circulantă, ca produs final al SRA, este considerată un veritabil „hormon al homeostaziei hidroelectrolitice” intervenind în reglarea aportului și eliminării de apă și electroliți. Efectele sale sunt datorate atât acțiunilor la nivelul musculaturii netede vasculare inclusiv renale, cât și la nivelul relațiilor funcționale ale SRA cu corticosuprarenala, medulosuprarenala, structurile nervos-centrale, hipofiza și epifiza. Menținerea homeostaziei circulatorii se realizează prin efecte vasoconstrictoare intense și generalizate, asociate cu cele de conservare a apei și sodiului în organism.

Sintetic, funcțiile SRA ca sistem enzimatic formator de angiotensină II activă la nivelul diverselor țesuturi periferice cuprind următoarea enumerare:

a) Angiotensina II stimulează puternic contracția mușchiului neted vascular arterial, cu răspuns presor sistemic (de 40—50 de ori mai puternic decât al noradrenalinei), prin acțiune atât directă asupra fibrei musculare pe receptori specifici ( $A_1$ ), cât și indirect, prin blocarea recaptării de noradrenalină de către terminațiile nervoase simpatice. Efectul asupra circulației venoase este mai slab, datorită densității scăzute a receptorilor angiotensinici. Acțiuni hipertensoare ale angiotensinei au fost obținute și după administrarea centrală în circulația cerebrală sau intracerebro-ventricular; aria postrema bulbară, mezencefalul și hipotalamusul sunt considerate zone ale acțiunii presoare centrale determinate de peptid prin activarea unui mecanism adrenergic.

În cadrul acțiunii vasoconstrictoare generalizate, angiotensina intervine și în autoreglarea fluxului sanguin renal și a filtrării glomerulare în limitele variației valorilor presiunii arteriale cuprinse între 80—200 mmHg. În cazul în care SRA circulant are o activitate exagerată, ca urmare a ischemiei cronice a parenchimului renal, este posibilă apariția hipertensiunii.

b) Prin acțiune directă asupra zonei glomerulate a corticosuprarenalei, angiotensina stimulează biosinteza de aldosteron, cu care se află în relație de *feed-back*.

În același timp, peptidul angiotensinic activează și celulele cromafine ale medulosuprarenalei și, în consecință, determină eliberarea de catecolamine atât prin mecanism direct, cât și pe cale indirectă nervoasă centrală (după cum se va vedea mai jos).

c) Angiotensina II este un modulator al transmisiei nervoase parasimpatice și mai ales simpatice. Ea stimulează eliberarea de acetilcolină atât la nivelul celulelor ganglionare și terminațiilor nervoase colinergice periferice, cât și în sinapsele centrale. De asemenea, facilitează transmiterea simpatică prin acțiune pre- și postsinaptică, crescând sinteza și eliberarea de noradrenalină la nivelul atât al ganglionilor simpatici și al terminațiilor postganglionare adrenergice, cât și la nivel central.

La aceste efecte se adaugă acțiunea angiotensinei la nivelul terminațiilor nervoase simpatice, de potențare adrenergică prin mecanismul inhibării procesului de recaptare neuronală a mediatorilor simpatici.

Acțiunile stimulatorie cardiace ale angiotensinei sistemice (ca factor inotrop și cronotrop pozitiv) sunt, de asemenea, mediate în mare măsură de terminațiile nervoase postganglionare adrenergice.

d) Angiotensina circulantă stimulează eliberarea atât de ADH neurohipofizar, cât și de ACTH adenohipofizar; ultima acțiune se realizează prin intermediul CRF hipotalamic ca activator al eliberării de hormon adrenocorticotrop.

e) Angiotensina activează comportamentul dipsogenic și ingestia de apă prin mecanismul stimulării organului subfornical periventricular și a centrului hipotalamic al setei.

SRA, deși este bine reprezentat la nivelul țesutului renal, asigurând suficiente cantități de angiotensină II circulantă în organism, acest sistem se află răspândit și în alte țesuturi și organe ca: vase, cord, glandă suprarenală, creier și glande anexe (hipofiză și epifiză), glandă submaxilară, uter, placentă, lichid amniotic etc. Acestea conțin toți factorii necesari sintezei locale de angiotensină (Ang) II activă (fig. 430).

Îndeplinind toate criteriile de reprezentare (biologice, chimice și radioimunologice) ale unui sistem hormonal local, sistemul intrinsec renină-angiotensină a fost recunoscut ca o entitate distinctă, proprie diverselor țesuturi și organe, iar angiotensina II a căpătat statut și de hormon local. Astfel a apărut noțiunea de SRA tisular cu rol paracrin și autocrin.

O importanță aparte prezintă SRA de origine cerebrală și cardio-vasculară. Existența sistemului renină-angiotensină de origine cerebrală a fost demonstrată pentru prima dată de către Ganten și colab. (1970), pe de o parte, și de Fischer-Ferraro și colab. (1970), pe de altă parte, în numeroase structuri nervoase: scoarță cerebrală, trunchi cerebral și hipotalamus. Extinzând cercetările la nivelul altor structuri centrale, colectivul nostru a semnalat prezența SRA în glandele anexe cerebrale, hipofiză și epifiză. Alături de acțiunile angiotensinei circulante la nivelul sistemului nervos și glandelor anexe (efect dipsogenic, stimularca eliberării de ADH și ACTH), SRA intrinsec cerebral are propriile sale acțiuni și roluri, similare și diferențiate. Există un volum imens de date care





ții, precum nucleul olivar și respectiv hipocampusul, prezintă receptori pentru Ang II, dar mecanismele de intervenție ale acestora nu sunt încă precizate.

Un număr mare de experimente au arătat că administrarea intracerebrală de Ang II determină răspunsuri presoare asociate cu efecte diuretice și antidiuretice prompte, răspunsuri care pot fi inhibitate cu blocați ai receptorilor angiotensinici, de tipul saralazinei.

În aceste acțiuni presoare sunt implicate structurile nervoase participante la realizarea homeostaziei volumice enumerate mai sus. Apare astfel justificată atribuirea unui anumit rol Ang II cerebrale și în producerea hipertensiunii arteriale.

Mecanismul de realizare a efectului presor de către Ang II endocraniană este declanșat nu numai de hiperosmoza eliberatoare de ADH și activatoare a dipsogenezei, ci și prin alte acțiuni asociate: creșterea activității simpatică și inhibarea activității baroreflexe a nucleului tractusului solitar.

Spre deosebire de Ang II circulantă, cea cerebrală are și unele acțiuni diferite. Astfel, în timp ce Ang II sistemică prezintă efecte anti-natriuretice, Ang II din creier favorizează inhibarea eliberării de aldosteron și natriureza; ea stimulează în același timp apetitul pentru sodiu, ca măsură de tamponare a scăderii acestui ion în organism, în final balanța sodică rămânând echilibrată.

În acest mod, Ang II cerebrală crește ingestia de Na în hipovolemie și controlează, în același timp, nivelul de Na din creier.

O altă grupă de efecte ale SRA cerebral sunt cele legate de modularea transmisiei sinaptice centrale. Acest rol este dovedit atât de prezența reninei în structurile neuronale sinaptomale, cât și de cercetări care au arătat creșterea frecvenței de descărcare în aplicările directe de Ang II pe neuronii din nucleii supraoptici și organul subfornical.

Ang II din structurile nervoase centrale stimulează eliberarea și *turnover*-ul noradrenalinei din nucleul tractusului solitar, nucleul comisural, nucleul motor al vagului și al dopaminei în eminența mediană; răspunsul catecolaminic la Ang II este dependent de încărcarea cu sodiu a organismului și are implicații în controlul presiunii arteriale (creșterea noradrenalinei în LCR urmărește paralel creșterea presiunii arteriale).

Acste efecte sunt specific mediate de Ang II cerebrală; mai mult, s-au pus în evidență relații de tip *feed-back* neuronal între receptori noradrenergici și cei angiotensinergici. SRA cerebral are relații funcționale și cu axa hipotalamo-hipofizo-gonadală. În cursul ciclului estral, cercetările de laborator au arătat scăderea apetitului pentru apă și reducerea numărului de receptori angiotensinici în aria preoptică, hipotalamusul lateral, bulbul olfactiv și hipofiză; în contrast, efectele periferice ale estrului sunt de creștere a angiotensinogenului plasmatic și a numărului de receptori uterini pentru angiotensină. Se apreciază că de modificările menționate sunt răspunzători estrogenii, administrarea acestora determinând efectele mai sus prezentate.

Un alt aspect privind rolurile Ang II din creier și organele anexe este cel referitor la SRA epifizar. Concentrațiile mari în rină-angiotensină la nivelul pinealei, variațiile nictemerale ale acestui sistem în manieră analogă cu cele pentru noradrenalină și melatonină, cât și numeroasele relații de interdependență între acești factori (Ang II cerebrală crește doz-dependent sinteza de serotonină, lipsa serotoninei deprimă răspunsul presor la Ang II) au pus problema implicării Ang II din creier în ritmul diurn alături de serotonină și, mai mult chiar, a rolului său posibil de nou hormon epifizar.

La nivel cerebral s-au semnalat interrelații și între Ang II și opiați. Astfel, encefalinele, beta-endorfinele și morfina inhibă efectele Ang II administrate intracerebral, în timp ce naloxonul (antagonist opiat) anulează această acțiune, potențând chiar efectele presoare ale Ang II.

Ipoteza existenței unor corelații funcționale între angiotensina din creier și opiați endogeni este sprijinită și de observațiile privind implicarea acestora în analgezie.

În ceea ce privește relațiile dintre Ang II cerebrală și cea sistemică, ele sunt dictate de faptul că în mod normal bariera hemato-encefalică previne pasajul Ang II periferice la receptori din creier, excepție făcând doar eminența mediană, aria postrema și organele circumventriculare (organul subfornical și organul vascular al laminei terminale).

În concentrații mici, Ang II sistemică activează numai receptori cerebrali lipsiți de barieră, însă, la concentrații înalte, peptidul difuzează, activând receptori care în mod obișnuit sunt stimulați numai de Ang II cerebrală.

Unul din sistemele rină-angiotensină cu largi implicații clinice este și cel de origine cardio-vasculară. Prezența unei activități *renin-like* în cord a fost semnalată în 1970 de Hayduk și colab., ulterior punându-se în evidență toate componentele SRA în majoritatea structurilor cardio-vasculare.

Atât mușchiul cardiac, cât și musculatura netedă vasculară conțin toți factorii necesari sintezei locale de Ang II.

Precursorul și enzimele implicate (renina, angiotensinogenul, enzima de conversie) posedă expresie genică (existența ARN mesager specific), reușindu-se clonarea și identificarea distribuției lor celulare.

Concentrațiile cele mai mari de Ang II de origine cardiacă se găsesc în ordine descrescătoare în: atriul drept, atriul stâng, septul interventricular, ventriculul stâng. SRA miocardic participă la autoreglarea și modularea activității inimii, adaptând-o la necesitățile organismului, prin următoarele acțiuni biologice:

a) Efecte inotrop și cronotrop pozitive datorate creșterii conductanței transmembranare pentru calciu și duratei fazei în platou a potențialului membranar de acțiune a miocitelor.

b) Stimularea creșterii fibrelor miocardice și a musculaturii netede vasculare.

c) Acțiuni coronaroconstrictoare (factor de reglare locală a circulației coronariene).

Dovezile experimentale privind rolurile enunțate au stat la baza introducerii în terapia insuficienței cardiace a inhibitorilor enzimei de conversie cu efecte favorabile atât asupra forței de contracție a miocardului, cât și asupra circulației coronariene. În prezent, inhibitorii secreției de renină și ai enzimei de conversie sunt utilizați pe scară largă atât în tratamentul hipertensiunii arteriale, cât și al insuficienței cardiace congestive.

#### 14.2.2. SISTEMUL KININOGENAZE-KININE

Descoperirea kaliceinei în urină de către Frey și colab. (1928) a constituit începutul cercetărilor consacrate sistemului enzimatic din țesuturi, prevăzută cu capacitatea de a elibera substanțe biologice active în plasmă, capabile să contracte musculatura netedă intestinală, de unde și denumirea dată acestora de kinine plasmatică. Considerată inițial hormon pancreatic, kaliceina s-a dovedit ulterior o enzimă tisulară care face parte din categoria serin-proteazelor, împreună cu tripsina, chimotripsina, elastaza, trombina, plasmina etc. Pentru că toate aceste enzime posedă proprietăți proteolitice formatoare de kinine plasmatică, au fost denumite kininogenaze. Ele au fost puse în evidență în plasmă, pancreas, rinichi, tubul digestiv, mucoasa bronșică, glandele salivare și sexuale etc. Din punct de vedere chimic, kininogenazele sunt glicoproteine bazice, prezente în numeroase țesuturi și organe sub formă inactivă, de precursori. Activarea lor are loc sub influența pH-ului, temperaturii, diluțiilor, solvenților organici, suprafețelor rugoase, veninurilor de șarpe sau insecte, reacției antigen-anticorp, factorului Hageman (XII a) al coagulării etc. Forma activă a kininogenazelor manifestă o înaltă specificitate de substrat asupra alfa<sub>2</sub>-globulinelor plasmatică, denumite kininogeni, din care rezultă kininele active propriu-zise. Astfel, s-a ajuns la descrierea sistemului kininogenaze-kininogen-kinine și la descoperirea unor inhibitori naturali ai acestuia.

În cazul kaliceinei s-a precizat că aceasta este o glicoproteină larg răspândită în țesuturile și umorile organismului, cu greutate moleculară de 100 000 de daltoni. Ea se găsește sub formă de precursor inactiv (kaliceinogen), ușor activabil în prezența factorilor chimici și fizici mai susmenționați.

În timp ce kaliceina activă din plasmă determină formarea de bradikinină, kaliceinele tisulare formează din același substrat și kalidină sau metionilkalidină. Specificitatea substratului plasmatic (kininogenul) este asigurată de configurația spațială a resturilor aminoacidice — histidină, serină și acid aspartic, ale grupării active. La rândul său, inhibitorul proteazic polivalent capabil să inactiveze și kaliceina este format din 58 de aminoacizi, are greutate moleculară de 6 500 și a fost comercializat sub formă de trasylol. Atât kininogenul, cât și inhibitorul proteazic al kaliceinei pot prezenta defecte congenitale, însoțite de alterări funcționale ale sistemului kininoformator. După eliberare, kininele plasmatică sunt inactivate de către două kininaze prezente în plasmă, limfă

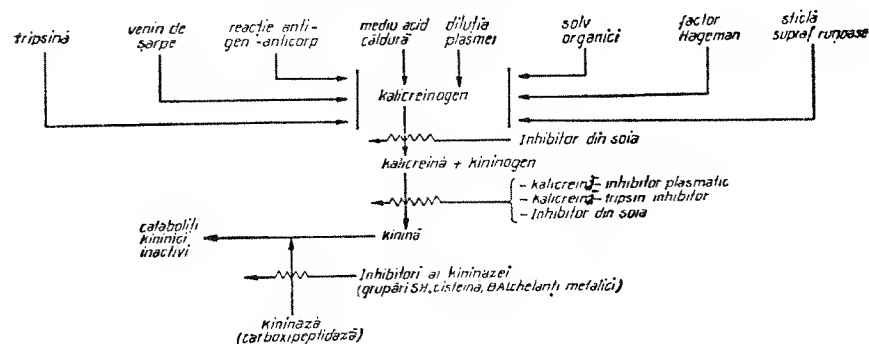


Fig. 432. Factorii activatori și inhibitori ai formării de kinine plasmatică.

și țesuturi. Una dintre acestea este identică cu enzima de conversie a angiotensinei I inactive în angiotensina II activă.

În linii mari, factorii activatori și inhibitori ai kininelor plasmatică sunt prezentați în fig. 432.

Fenomenul în cascadă, de activare a kaliceinei și transformare a kininogenului inactiv în kinine biologice active, duce la formarea de bradikinină, kalidină și metionilkalidină.

Bradikinină conține 9 aminoacizi, kalidina este formată din 10 aminoacizi, iar metionilkalidina din 11 aminoacizi. În cazul bradikininei, secvența lor este: Arg-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-. La aceștia se adaugă lizina în cazul kalidinei și metionina în cazul metionilkalidinei.

Implicațiile funcționale ale kininelor plasmatică sunt multiple datorită acțiunilor fizio-farmacologice la doze extrem de mici. Ele produc vasodilatație, creșterea permeabilității capilare, diapedeză, edem, contracția musculaturii netede extravasculare, iritația terminațiilor nervoase senzitive etc. Între efectele celor trei plasmakinine nu sunt decât diferențe cantitative. Astfel, kalidina exercită doar jumătate din activitatea bradikininei pe ileonul izolat de cobai, în timp ce efectele hipotensoare sunt de 2—3 ori mai puternice la iepure și șobolan. În general, proprietățile vasodilatatoare sunt de aproximativ 10 ori mai intense decât ale histaminei.

Injectate intravenos la om, kininele plasmatică produc roșeața tegumentelor și dilatarea vaselor din mușchi, creier, rinichi, coronare etc. Adeseori provoacă durere de cap pulsatilă. Efectele dilatatoare sunt consecința acțiunii directe asupra musculaturii netede prevăzute cu receptori specifici. Aceștia sunt de cel puțin două tipuri: B<sub>1</sub>, prezenți în vase, și B<sub>2</sub>, în musculatura netedă a tubului digestiv. Prin acțiunile dilatatoare de la nivelul teritoriului arteriolo-capilar, plasmakininele participă la realizarea hiperemiei funcționale a organelor în stare de activitate (glande exocrine, inclusiv cele sudorale, musculatura scheletică, miocard etc.). Există o adevărată competiție între polipeptidele vasoactive dilatatoare

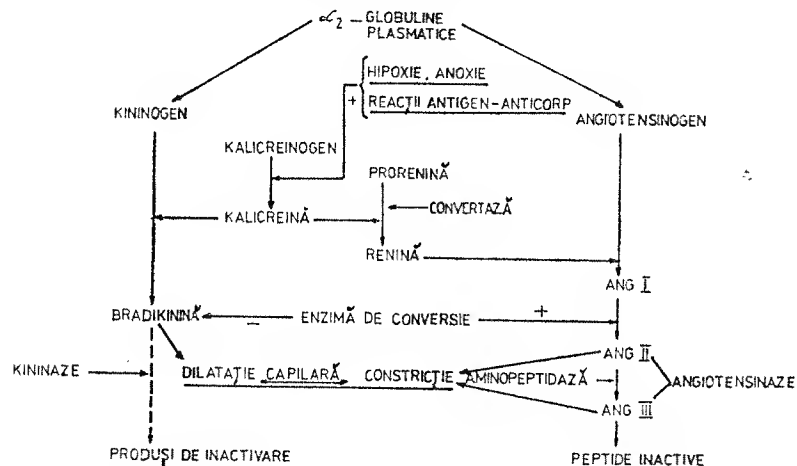


Fig. 433. Interrelații kininogen-plasminine și SRA la nivel capilar.

de tipul bradikininei, pe de o parte, și cele constrictoare de tip angiotensinic, pe de alta, cu rol determinant în autoreglarea tonusului arteriolo-capilar (fig. 433).

Competiția se realizează atât la nivel de substrat  $\alpha_2$ -globulinic, cât și la nivelul enzimei de conversie cu rol dublu de formare a angiotensinei II active și de inactivare a bradikininei, ca principală kinină plasmatică. Factorii activatori ai sistemului kininogenaze-kininogen-kinine exaltă concomitent și activitatea sistemului intrinsec renină-angiotensină de către kalikreină, ca activator al proreninei și formării de renină.

În afara implicațiilor vasculare, un rol important revine sistemului kininogenaze-kininogen-kinine plasmatic în realizarea fibrinolizei. Activarea factorului XII al coagulării prin contactul cu collagenul subendotelial expus declanșează atât formarea activatorului extrinsec al protrombinei, cât și activarea kalikreinei. Aceasta din urmă este realizată de un activator peptidic al prekalikreinei (kalikreinogen), rezultat din scindarea proteolitică a factorului XII activat. Același peptid participă la transformarea proactivatorului plasminogenului în plasminogen activ, formator de plasmină. În felul acesta se realizează atât vasodilatația kininică, cât și fibrinoliza plasminică. La rândul lor, plasmina și kalikreina stimulează activarea factorului XII-Hageman și formarea activatorului prekalikreinei, realizându-se astfel relații de tip *feed-back* pozitiv și negativ între cele două căi (fig. 434).

În afara interferențelor cu sistemul fibrinolitic și coagulant, plasmininele sunt implicate în reglarea funcțiilor renale. Activând sinteza intrarenală de prostaglandine, kininele plasmatic exercită, împreună cu acestea, efecte comune de facilitare a excreției de apă și electroliți.

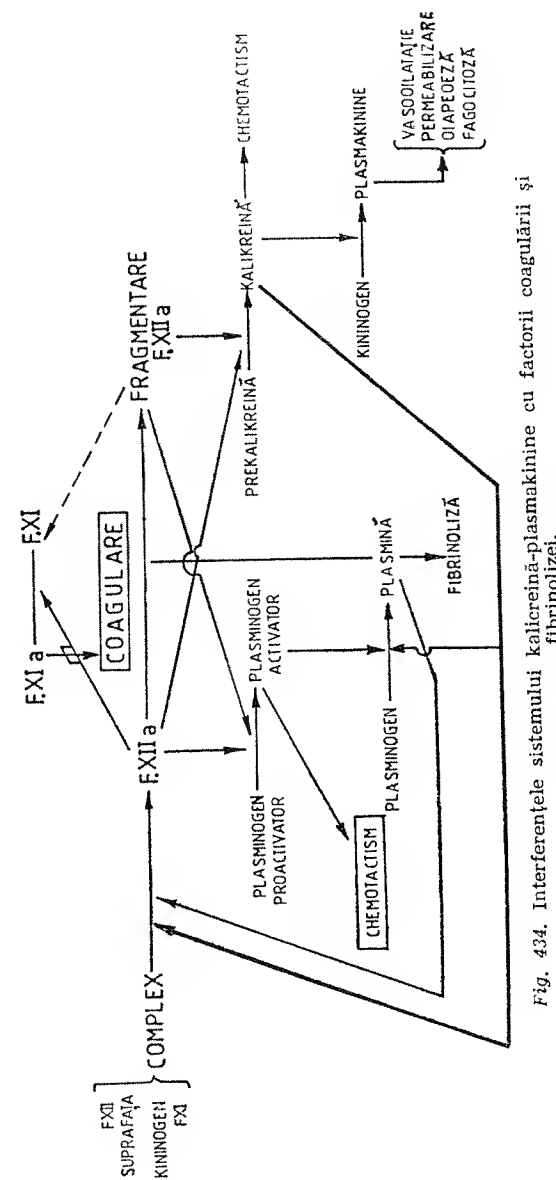


Fig. 434. Interferențele sistemului kalikreină-plasminine cu factorii coagulării și fibrinolizei.

Injectarea intraarterială de bradikinină determină creșterea diurezei și natriurezei, iar anticorpii antibradikinină inhibă ambele efecte ale acesteia. Pe această bază s-a emis ipoteza participării kininelor plasmatică la reglarea fiziologică a natriurezei. Modificări importante ale sistemului kininoformator se produc, de asemenea, în cursul ciclului estral, al sarcinii și parturii. Kininogenul plasmatic, de exemplu, se dublează în sarcină și revine la normal după naștere. Activarea kalikreinogenului la naștere determină eliberare de kinine cu rol în adaptarea circulației nou-născutului la viața extrauterină.

Un rol posibil a fost descris în proliferarea celulară, întrucât bradikinină activează ADN și crește rata mitozelor în limfocitele timice. La nivelul țesutului nervos, plasmakininele activează receptorii nociceptivi periferici, participând la creșterea sensibilității algogene. Rolul lor de modulatori sinaptici este încă discutabil.

#### 14.2.3. HORMONII GASTRO-INTESTINALI

În peretele tubului digestiv, începând de la esofag și până la colon, inclusiv în pancreas, au fost identificate până în prezent 35 de peptide cu activitate biologică având rol de hormoni sau candidați de hormoni digestivi, din care amintim: gastrina, colecistokina, peptidul gastric inhibitor (GIP), enteroglucagonul, insulina, motilinul, neurotensina, polipeptidul pancreatic, secretina, substanța P, peptidul vasoactiv intestinal (VIP).

Cel puțin o parte din aceste peptide au fost găsite, de asemenea, în corpul celular și prelungirile din neuronii unor zone ale sistemului nervos central, fiind, se pare, implicate atât în comportamentul alimentar, cât și în funcționalitatea tractului digestiv.

Peptidele sistemului endocrin difuz pot acționa atât ca mediatori chimici, cât și ca hormoni circulanți.

În continuare este prezentată fiziologia principalilor hormoni gastro-intestinali, cu excepția gastrinei, care a fost deja descrisă la reglarea umorală a secreției gastrice.

**Colecistokinin-pancreozimina (CCK-PZ).** În 1964, Jarpes, Mutt și Toczko izolează din mucoasa duodeno-jejunală un peptid cu rol bivalent, având acțiune stimulatorie atât asupra motilității biliare, cât și asupra secreției pancreatice. Lanțul structural polipeptidic al CCK-PZ se găsește sub două forme moleculare — una cu 33 de aminoacizi, iar alta cu 39 de aminoacizi. Segmentul terminal al CCK-PZ, și anume carboxil-pentapeptidamid, este identic cu al gastrinei, reflectând probabil o origine ontogenetică comună.

În afară de mucoasa duodeno-jejunală, CCK-PZ se mai găsește în plexurile mienterice Auerbach, submucoasele Meissner și creier (aici, în cantități chiar mai mari decât în intestin).

În ceea ce privește acțiunile sale biologice, CCK-PZ este un puternic stimulator al enzimelor pancreatice (secreție ccbolică) și slab stimulator al secreției pancreatice de apă și bicarbonați (secreție hidrolitică).

Receptorii se găsesc direct pe membrana acinilor pancreatici. Hormonul exercită în același timp efecte trofice asupra pancreasului și de creștere a conținutului acestuia în ADN, ARN și proteine.

CCK-PZ este un puternic stimulator al contracției veziculei biliare și relaxării sfincterului Oddi. Efectul se pare că are loc direct asupra musculaturii, nefiind antagonizat de atropină sau alți blocanți.

Polipeptidul CCK-PZ determină relaxarea sfincterului esofagian inferior și antagonizează *in vitro* acțiunea motorie a gastrinei. El este, de asemenea, un inhibitor al evacuării gastrice, efect ce se obține la doze mai mici decât cele necesare stimulării secreției pancreatice.

Peptidele de tip CCK-PZ determină inhibarea secreției acide gastrice și au fost considerate ca făcând parte din hormonii intestinali de tip „enterogastron“.

Un alt efect principal îl constituie stimularea motilității intestinale, cu creșterea frecvenței potențialelor de acțiune în colon și favorizarea tranzitului, efecte nealterate de atropină.

Deoarece CCK-PZ a fost găsită în creier și LCR, iar trecerea hormonului periferic se face greu prin bariera hemato-encefalică, se consideră că acest hormon joacă un rol esențial în reglarea apetitului.

Eliberarea CCK-PZ în sânge în timpul digestiei ar reprezenta, după Gibb (1978), semnalul cel mai important de sațietate.

În același timp, administrarea intracerebro-ventriculară de CCK-PZ inhibă ingestia de alimente, iar la șoarecii obezi s-a constatat un conținut în CCK și în SNC mai mic decât la normali.

S-a constatat, de asemenea, că hormonul stimulează creșterea eliberării de insulină, somatostatina pancreatică, GIP, polipeptid pancreatic și calcitonină.

CCK-PZ este eliberată la nivelul tractului gastro-intestinal prin stimularea mobilizării calciului, urmată de creșterea cAMP celular și activarea secreției de enzime.

**Secretina.** Este prima substanță biologic activă identificată ca hormon, Bayliss și Starling demonstrând încă din 1902 stimularea secreției pancreasului exocrin, denervat, la injectarea intraduodenală de HCl. În 1961, Jarpes și Mutt purifică secretina, iar, în 1966, Bodanski sintetizează pentru prima dată hormonul, produs apoi pe scară industrială de Wünsch, în 1972.

Secretina este un polipeptid bazic, format din 27 de aminoacizi, din care 14 aminoacizi comuni în secvență structurală cu ai glucagonului. Hormonul este eliberat în circulația generală de către celulele S din mucoasa duodeno-jejunală.

Cel mai puternic factor stimulator al eliberării de secretină îl constituie concentrația ionilor de  $H^+$ , acidifierea intraduodenală determinând creșterea concentrației sanguine a secretinei. La un pH superior lui 4,5, secreția pancreatică de bicarbonați încetează în urma suprimării eliberării secretinei.

Secretina stimulează în principal o abundentă secreție hidrobicarbonată a pancreasului exocrin (secreția hidrolitică), acțiune mediată de sis-

temul adenilat ciclază-cAMP, mecanism calciu-independent. În timp ce secretina stimulează secreția pancreatică de bicarbonat, acesta, la rândul lui, inhibă eliberarea secretinei prin neutralizarea hidrogen-ionilor sosiți în duoden și jejun din stomac, realizându-se în felul acesta o reglare de tip *feed-back* negativ.

Cantitatea de suc pancreatic și conținutul în enzime crește dacă la secretină se asociază CCK sau VIP.

Administrarea cronică de secretină determină o ușoară creștere în greutate a pancreasului, asociată cu scăderea sensibilității la secretină, fără ca răspunsul maxim în bicarbonat să fie diminuat.

Secretina are efecte și asupra altor teritorii digestive. Astfel, ea inhibă atât secreția acidă stimulată de gastrină, cât și eliberarea acesteia indusă de ingestia de alimente, crescând în schimb secreția de pepsină.

Secretina stimulează eliberarea de insulină glucozo-dependentă. Are acțiune și asupra funcției biliare, stimulând absorbția apei din suc biliar la nivelul ductelor intrahepatice, la care se asociază creșterea concentrației în clor și descreșterea concentrației în săruri biliare. Secretina potențează efectele contractile ale CCK-PZ asupra veziculei biliare și, la rândul ei, prezența bilei în duoden stimulează eliberarea secretinei.

Inhibă motilitatea intestinului și antagonizează stimularea produsă de CCK-PZ.

Alte efecte semnalate au fost scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior și acțiunea diuretică.

**Polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP).** În 1970, Said și Mutt izolează din mucoasa intestinului subțire un peptid format din 28 de aminoacizi, răspândit în întreg tubul digestiv, de la esofag la colon, ce s-a dovedit a fi un puternic agent vasodilatator și hipotensiv.

Secvența aminoacizilor din structura VIP a fost determinată de aceiași autori în 1974, an în care este realizată și sinteza de către Bodanski.

Acțiunile vasodilatatoare ale VIP sunt predominante pe teritoriile mezenteric și pulmonar.

Prezintă o acțiune inotrop pozitivă pe mușchiul cardiac, crește debitul cardiac, relaxează mușchiul traheal și pe cel bronșic și crește minut-volumul respirator.

VIP prezintă acțiuni metabolice manifestate prin lipoliză și glicogenoliză, asociate cu stimularea cAMP, eliberarea de insulină și glucagon.

Administrat la om, scade absorbția de apă, sodiu și clor din jejun și crește secreția pancreatică bicarbonată. Are capacitatea de a stimula adenilat ciclaza și acumularea de cAMP în celulele intestinale epiteliale, efect inhibat de somatostatina și atropină.

Totodată, asemănător secretinei, VIP inhibă secreția gastrică stimulată de gastrină sau alimente, dar crește în schimb secreția bazală de pepsină. În general răspunsul maxim inhibitor la VIP reprezintă numai 15—20% din răspunsul maximal al secretinei. Aceasta s-ar explica prin afinitatea mai mică a VIP pe receptorii acinari pancreatici, reflectată în gradul mai mic de stimulare a cAMP celular.

Efectul obișnuit al VIP pe musculatura gastro-intestinală este relaxarea. Diminuează forța de contracție a mușchiului neted antral, a sfincterului inferior esofagian și relaxează partea superioară a stomacului.

La nivelul intestinului, VIP stimulează contracția fibrelor longitudinale și inhibă contracția fibrelor circulare. În producerea efectelor pe tractul digestiv, un rol important se pare că îl joacă neuronii și fibrele VIPergice.

Alte efecte ale VIP constau în: controlul fluxului sanguin cerebral, reglarea funcțiilor hipotalamo-hipofizare și eliberarea hormonilor hipofizari (prolactină, somatotrop, LH).

Cantități importante de VIP au fost găsite în celulele endocrine intestinale, creier și terminațiile periferice nervoase.

În peretele intestinal, VIP este prezent îndeosebi în fibrele nervoase și neuronii din plexurile intrinseci ale stratului muscular, în concentrații mai înalte decât cele din mucoasă și submucoasă.

Simpatectomia și vagotomia nu afectează conținutul intestinal în VIP.

În sistemul nervos central, concentrații crescute de VIP se găsesc în neocortex, nucleii limbici subcorticali, nucleii hipotalamici și neurohipofiză.

Stimularea nervului vag favorizează eliberarea de VIP de origine intestinală în sângele portal și circulația limfatică, eliberare care nu este inhibată de atropină sau de agenți beta-blocanți, ci numai de hexametoniu.

De asemenea, instilările duodenale de HCl, grăsimi și alcool provoacă creșteri ale polipeptidului în serul sanguin. Localizarea VIP în fibrele nervoase centrale și periferice, ca și prezența adenilat ciclazei în sinaptozomii acestora pledează pentru calitatea de neurotransmițător a acestuia.

Funcția mediatoră a VIP din anumite terminații nervoase ar aparține unei categorii de fibre diferite de cele colinergice și adrenergice, și anume inervației vegetative purinergice (Burnstock, 1972) sau peptidergice (Bishop, 1977).

**Peptidul gastric inhibitor (GIP).** Aparține polipeptidelor glucagonice și a fost izolat și purificat de către Brown și Dryburgh în 1971. GIP este format din 43 de aminoacizi, iar, din aceștia, 15 din primii 26 de aminoacizi au poziții identice cu cei din structura glucagonului, iar 9 sunt comuni lanțului polipeptidic al secretinei.

Eliberarea GIP are loc în celulele secretoare de tip K, predominant din mucoasa duodenală și mai puțin în cea jejunală. Procesul de eliberare are loc în două faze, în funcție de acțiunea decalată în timp a glucozei și grăsimilor, care constituie cei mai puternici factori stimulatori.

Acțiunile biologice principale ale hormonului GIP sunt reprezentate de inhibarea secreției și motilității gastrice, stimularea secreției intestinale și stimularea secreției de insulină și glucagon.

Acțiunea glucagonotropă a GIP este antagonizată de nivelul crescut al glicemiei. Efectele insulinotrope ale GIP, considerate drept cele mai

importante la om, îi conferă acestui hormon și denumirea de polipeptid insulinotrop glucozo-dependent. Această acțiune depinde de concentrația glucozei în sânge. Astfel, când glicemia este sub 1 g/l, GIP nu stimulează eliberarea insulinei. Se apreciază în prezent că secvența amino-terminală este necesară pentru acțiunea insulinotropă, în timp ce secvența carbo-nului terminal este necesară pentru acțiunea de inhibare a secreției gastrice acide.

Ingerarea alimentelor stimulează eliberarea de GIP, îndeosebi glucoza și grăsimile emulsionate, dar și unii aminoacizi, ca arginina, histidina, izoleucina, leucina, lizina și treonina, administrați sub formă de mixtură.

Eliberarea GIP de către glucoză este crescută la indivizii cu vagotomie și piloroplastie, în antecedente, asociată cu o creștere a glicemiei, ce poate fi explicată prin stimularea evacuării gastrice, indicând că nervul vag nu este un mediator important al secreției de GIP.

Diminuarea secreției gastrice de către GIP este exercitată prin eliberarea unei substanțe inhibitoare, somatostatina. Secrețiile exocrine și biliare nu sunt influențate de GIP.

Datorită acțiunilor fiziologice foarte asemănătoare cu cele ale enterogastrinei, unii cercetători l-au identificat cu aceasta, aspectul nefiind încă elucidat.

**Enteroglucagonul.** Faptul că pancreatectomia nu duce la dispariția din plasmă a glucagonului a sugerat existența unei surse extrapancreatice a acestuia, ceea ce a dus la identificarea unei substanțe *glucagon-like* în mucoasa tractului gastro-duodenal.

Sundby izolează în 1976, din extracte jejuno-ileale de porc, un peptid înalt purificat, cu activitate glucagonică puternică, format din 100 de aminoacizi, pe care l-a numit glicentin. De fapt, acesta s-a dovedit a fi un precursor al glucagonului, atât pancreatic, cât și intestinal, ce mai conține în structura sa și fragmente ale altor peptide intestinale.

Enteroglucagonul este răspândit la nivelul duodenului, jejuno-ileonului și în regiunea fundică a stomacului.

Acțiunile sale fiziologice sunt reprezentate de stimularea glicogenolizei, gluconeogenezei și cetogenezei.

Efectele enteroglucagonului sunt dominate, ca și în cazul glucagonului de origine pancreatică, de acțiunea sa glicogenolitică, în principal prin mobilizarea hidrocarbonatelor din depozite. Celelalte acțiuni sunt mai slabe decât ale hormonului pancreatic.

Alte acțiuni care au fost puse în evidență la nivelul tractului gastro-intestinal sunt inhibarea motilității intestinale și absorbției intestinale a apei și electroliților, a secreției enzimatice pancreatice și de bicarbonat, a secreției gastrice acide și stimularea fluxului biliar.

Glucoza și trigliceridele stimulează sinteza lui la nivelul primei porțiuni a intestinului subțire și în stomac, spre deosebire de secretină, care o inhibă. Astfel, cu toate că glucoza inhibă eliberarea glucagonului pancreatic, administrarea orală sau intestinală de glucoză duce la creș-

terea în totalitate a peptidelor *glucagon-like* din plasmă și există dovezi că acest răspuns se datorează în mare măsură enteroglucagonului.

Experimente pe câine au arătat, de asemenea, că administrarea intra-duodenală a grăsimilor duce atât la eliberarea glucagonului de tip pancreatic, cât și a enteroglucagonului, în timp ce introducerea de grăsimi în ileon determină eliberarea numai a enteroglucagonului. Ingestia unei alimentații mixte la indivizii normali duce la o creștere mică a enteroglucagonului plasmatic, dar la pacienții cu alterarea absorbției în segmentul superior al intestinului subțire se constată un răspuns exagerat.

Funcțiile enteroglucagonului nu sunt, încă, complet descifrate; totuși, localizarea celulelor L producătoare de acest hormon în ileonul distal și creșterea glucagonului intestinal în cazul prezenței unei cantități crescute de alimente nedigerate în contact cu aceste celule sugerează aprecierea că enteroglucagonul este unul din factorii de *feed-back* ce controlează funcția segmentelor digestive superioare.

**Somatostatina.** Extras la început din hipotalamusul de oaie și de porc, a fost izolat în 1976 de către Schally și pus apoi în evidență și la nivelul regiunii fundice și al celei antrale a stomacului, în duoden, în glandele salivare și pancreas, în tiroidă etc.

Polipeptidului i s-au descris două fracții, una formată din 28 de aminoacizi (SS<sub>28</sub>), numit și somatostatina intestinală, și alta de 14 aminoacizi, denumit somatostatina hipotalamică.

Principiul activ are secvența de aminoacizi 10—13 comună cu secretina și glucagonul și era cunoscut mai demult ca factor de inhibare a hormonului de creștere adenohipofizar.

Celula de origine gastro-intestinală a somatostatinei ar fi celula D, răspândită practic la nivelul întregii mucoase, începând eu regiunea fundică a stomacului și terminând cu colonul, dar aglomerări importante există la nivelul stomacului și duodenului.

Celula D reprezintă unul din cele 4 tipuri de celule ale insulelor Langerhans pancreatice, celelalte fiind celulele: alfa, beta și PP. Fiecare din cantitățile de somatostatina găsite la nivelul stomacului și pancreasului depășește pe cele din hipotalamus.

Deprimând nivelul plasmatic al aproape tuturor hormonilor digestivi (gastrina, secretina, CCK-PZ, VIP, GIP, motilinul), ca și a neurotransmiterilor adrenergici și colinergici la musculatura netedă, efectele somatostatinei apar justificate de acest mod de acțiune.

Fibre nervoase conținătoare de somatostatina se găsesc în plexul mienteric Auerbach, în plexul submucos și la baza criptelor Lieberkühn.

Formarea polipeptidului la nivel gastric este dependentă de HCl printr-un mecanism de *feed-back*. Astfel, eliberarea de somatostatina din regiunea fundică a stomacului este favorizată de acidifierea bulbului duodenal și de stimularea secreției gastrice. La rândul lui, somatostatina are un rol inhibitor asupra eliberării de gastrină în circulație și HCl în sucul gastric.

Hormonul poate acționa și direct asupra mucoasei gastrice, inhibând secreția clorhidropeptică. Infuzia intravenoasă de somatostatina descrește,



de asemenea, rata diviziunii celulare a mucoasei gastrice și sinteza de ADN, iar efectele trofice ale gastrinei sunt blocate.

Administrarea intragastrică de glucoză, proteine și lipide determină creșterea eliberării de somatostatine.

O altă acțiune asupra stomacului este aceea de inhibare a evacuării gastrice prin suprimarea eliberării de motilin.

Cantități importante de somatostatine sunt secretate de pancreas ca reacție de răspuns la acțiunea substanțelor ce stimulează eliberarea de insulină, de tipul glucozei, glucagonului, aminoacizilor, colecistokinei. Somatostatina eliberată are, la rândul lui, acțiune inhibitoare asupra secreției de insulină și glucagon și, de asemenea, asupra pancreasului exocrin, diminuând fracția de apă și enzime a sucului pancreatic, dar nu și pe cea de bicarbonat.

Mecanismul acțiunii asupra celulelor exocrine pancreatice are loc prin blocarea fixării calciului.

Asupra tractului gastro-intestinal somatostatina mai prezintă în plus următoarele efecte: inhibă contracția veziculei biliare și relaxează joncțiunea coledoco-duodenală; deprimă tonusul sfincterului esofagian inferior prin suprimarea verigii umorale mediatore și inhibă absorbția aminoacizilor.

În general, efectele inhibitoare extrahipofizare par a fi produse ca urmare a blocării receptorilor beta-adrenergici cu deprimarea cAMP și a fixării calciului.

Somatostatina are și efecte nedigestive, prin inhibarea descărcării de hormoni adenohipofizari (STH, FSH, TSH).

Modificări ale poziției primilor doi aminoacizi din conformația sa moleculară (Ala-Gly) determină scăderea acțiunilor fiziologice ale somatostatinei cu 45%, în timp ce mutații ale unui singur aminoacid din următorii 12 membri ai lanțului duc la pierderea a 95% din activitatea polipeptidului.

Somatostatina este mult folosit în tratamentul diabetului zaharat, al acromegaliei, în pancreatita cronică și ulcerul gastro-duodenal.

**Motilinul.** A fost izolat de Brown (1971) dintr-un extras de mucoasă duodenală, obținut în timpul purificării secretinei, și a fost caracterizat prin capacitatea de a stimula activitatea motorie gastrică și secreția de pepsină, dar nu și secreția acidă. Secvența completă a aminoacizilor din polipeptid a fost stabilită de același autor un an mai târziu.

Este un peptid liniar, ce conține 22 de aminoacizi. Alcalinizarea regiunii duodeno-jejunale determină o creștere a concentrației motilinelor plasmatic ce coincide cu amplificarea activității motorii a stomacului.

Motilina produce, de asemenea, contracții puternice ale sfincterului esofagian inferior și ale stomacului la animalul flămând. Stimularea musculaturii netede gastro-intestinale a fost inhibată parțial de atropină și total de asocierea acesteia cu hexametoniu sau tetradotoxină, sugerând că motilina acționează prin stimularea neuronilor colinergici preganglionari. VIP inhibă efectul contractil al motilinelor, indicând posibilitatea unui control umoral local asupra acestuia.

*In vitro*, răspunsul contractil al duodenului la motilin este suprimat de atropină, ouabaină (blocant al pompei  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ) și verapamil (blocant al canalelor de  $\text{Ca}^{2+}$ ).

La om, motilina crește rata evacuării de alimente solide și o înțeținește pe cea a alimentelor lichide asociat cu creșterea eliberării de pepsină. Asupra secreției pancreatice și salivare datele din literatură sunt, încă, contradictorii.

În privința capacității de stimulare a motilității gastrice, motilina naturală este de 50 de ori mai puternică decât acetilcolina.

Intestinul gros prezintă o sensibilitate mai scăzută la acțiunea hormonului, efectele fiind semnificative numai la doze farmacologice.

În ceea ce privește distribuția, celulele cu motilin (de tip enterocromafin) sunt aglomerate la nivelul mucoasei duodenului și segmentelor superioare ale jejunului, ale mucoasei gastrice, în submucoasa și stratul muscular al esofagului, stomacului și jejun-ileonului, colonului și veziculei biliare.

Neuronii cu motilin au fost descoperiți și în sistemul nervos central la nivelul hipofizei, hipotalamusului, cerebelului, cortexului și epifizei.

Pe baza studierii variațiilor ciclice ale motilinelor plasmatic și ale corespondenței cu activitatea contractilă gastro-intestinală, s-a apreciat că acest hormon reglează activitatea motorie intestinală și gastrică în faza interdigestivă.

**Bombezina.** Face parte dintr-un complex de peptide similare ca structură și acțiuni, extrase din pielea diferitelor specii de amfibieni (alutina, ranatensina, litorina), având ca acțiune principală stimularea gastrinei cu răspuns hipersecretor acid secundar (Erspamer, 1980).

Recent, în mucoasa gastrică și intestinală a mamiferelor a fost izolat un peptid gastrineliberator, ce conține 27 de aminoacizi, dintre care primii 9 sunt identici cu ai bombezinei (McDonald, 1979).

Bombezina are la om o puternică acțiune stimulatorie asupra secreției gastrice și secreției de enzime pancreatice; de asemenea, contractă vezicula biliară și diminuează motilitatea gastrică și duodeno-jejunală; determină antidiurează și hipertensiune arterială sistemică prin stimularea sistemului renină-angiotensină; activează eliberarea de insulină, peptid pancreatic și glucagon; este factor de creștere specific pentru neoplasmul bronhopulmonar.

Acțiunea de stimulare a eliberării de gastrină nu este afectată de atropină, în schimb antrectomia sau acidifierea regiunii antrale inhibă parțial acest efect.

La administrarea dozelor mici de bombezina se observă o creștere proporțională a secreției gastrice acide, dozele mari reduc însă aciditatea gastrică.

Administrarea intravenoasă la om a bombezinei determină scăderea eliberării de hormoni anterohipofizari.

Pe cale intracisternală la șobolan are acțiune hipotermică (de 10 000 de ori mai puternică decât alte peptide de tip *bombesin-like*), stimulează eliberarea de prolactină, produce hiperglicemie asociată cu creșterea glucagonului și descreșterea insulinei plasmaticice.

Deși la unele specii de animale bombezina produce hipertensiune arterială, la om efectele asupra presiunii arteriale sunt minime.

Omul prezintă o sensibilitate deosebită la bombezină în ceea ce privește efectul de stimulare a eliberării de gastrină și creștere a secreției gastrice. Cu toate că la individul uman a fost depistată activitate imunoreactivă *bombesin-like* în tractul gastro-intestinal, sunt necesare încă dovezi privind corelația dintre bombezină și gastrină.

**Urogastrena.** Este un polipeptid format din 53 de aminoacizi și a fost izolat din urina umană. Structura sa este asemănătoare cu factorul de creștere epidermic (EGF) izolat din glandele submaxilare ale șoarecelui mascul. Și la om a fost identificat un astfel de factor de creștere epidermic și care este parțial similar urogastrenei, dar fără a fi identic.

Molecule mari de substanțe *urogastron-like* au fost găsite în plasma umană, salivă, suc gastric și lapte, care pot trece în urogastronă cu activitate biologică crescută în prezența acțiunii hidrolitice a tripsinei sau arginin esterazei.

Acțiunea biologică a urogastrenei constă în inhibarea secreției gastrice acide. Această funcție a fost găsită la unele mamifere în timpul stimulării cu histamină, pentagastrină sau insulină și la subiecții umani cu gastrinoame.

Celulele eliberatoare de urogastronă au fost identificate și la om în glandele Brünner duodenale și în glandele submaxilare. Ingestia de alimente nu modifică rata eliberării de urogastronă, de asemenea hormonul nu pare a avea efecte asupra secrețiilor pancreatice, biliare și salivare.

Urogastrena umană prezintă unele acțiuni similare cu cele ale EGF; astfel, polipeptidul previne apariția ulcerului duodenal sau îi scurtează durata de vindecare la șobolan și cobai (Gregory, 1978). Aceste efecte nu par a fi date numai de simpla reducere a activității secreției gastrice sub acțiunea urogastrenei, ci și de creșterea activității ornitin decarboxilazei, enzimă importantă în biosinteza poliaminelor participante la creșterea tisulară.

Aceste efecte sugerează că urogastrona poate contribui la reglarea endogenă a creșterii celulelor epiteliale.

**Polipeptidul pancreatic.** Polipeptidul pancreatic (PP) a fost izolat inițial din pancreasul de păsări în cursul cercetărilor asupra insulinei aviare (Kimmel, 1975) și apoi din extractele pancreatice ale unor mamifere (Chance și Floyd, 1977).

Structura chimică a peptidului este formată din 36 de aminoacizi cu secvențe parțial diferite în funcție de specie. Segmenul activ este reprezentat de prezența grupării carboxilice a tirozinamidei în lanțul terminal, care este răspunzătoare de proprietățile biologice.

În ceea ce privește răspândirea, pancreasul pare a fi locul major de producere și depozitare, dovadă că după pancreatectomie nivelul plasmat al hormonului devine nedozabil.

Nivelul bazal al polipeptidului depinde liniar de vârstă, crescând cu fiecare decadă, datorită hiperplaziei celulelor producătoare.

Eliberarea este rapidă și puternică după ingestia de proteine și per-

sistă aproximativ 8 ore. Ingestia de glucide și grăsimi are un efect mai slab. Se pare că tractul digestiv are un rol important asupra ratei de eliberare, întrucât perfuziile de aminoacizi, glucoză sau lipide nu determină decât creșteri minime ale hormonului.

O serie de hormoni gastro-intestinali stimulează eliberarea PP, de exemplu: VIP, GIP, secretina și bombezina.

Descărcarea inițială de PP la ingestia de alimente este mediată vagal, în timp ce hormonii gastro-intestinali sus-menționați prelungesc în timp eliberarea acestuia.

Stimularea beta-receptorilor adrenergici activează descărcările de PP, în timp ce alfa-receptorii adrenergici au efecte inhibitoare.

Referitor la acțiunile biologice, cercetările au demonstrat că PP produce scăderea secreției bazale și stimularea de suc pancreatic și a ratei de enzime și bicarbonat, precum și reducerea conținutului în bilirubină al sucului duodenal și creșterea motilității intestinale.

În acest mod, PP intervine ca un factor modulator în autorreglarea secreției pancreatico-biliare în condițiile ingestiei de alimente, moderând debitul și cantitatea de suc pancreatic și bilă ajunsă în intestin.

Alte substanțe biologice active prezente în tractul gastro-intestinal. La nivelul tubului digestiv au mai fost găsite și alte substanțe biologice active (peptide) ce intervin în reglarea activității de nutriție a organismului, dar a căror structură sau rol nu sunt încă suficient de bine precizate.

Astfel, *ACTH* se găsește prezent, în afară de ariile cunoscute (adenohipofiză, hipotalamus, sistem limbic, trunchi cerebral și bulb), și în celulele endocrine din pancreas, stomac și duoden. La nivelul intestinului, el are efecte *opioid-like* antagonizate de naloxon.

*Enkefalinele* au fost identificate și ele în stomac și duoden, în celulele endocrine și neuronii din peretele intestinal, unde acționează ca inhibitori ai motilității și secreției intestinale și ai secreției pancreatice.

La nivelul tractului digestiv, *substanța P* este implicată în reglarea locală a funcției acestuia. Ea stimulează fluxul salivar și exercită efecte contractante directe la nivelul musculaturii netede intestinale.

*Neurotensina*, localizată în celulele de tip N din mucoasa celulelor ileale (85% din totalul neurotensinei în organism), inhibă secreția acidă stimulată de pentagastrină, precum și activitatea motorie gastro-intestinală.

Alte substanțe biologice active implicate mai sunt: *chimodeninul*, izolat din mucoasa duodenală, cu rol stimulator asupra secreției de chimotripsinogen pancreatic, *enteroxantinul*, eliberat de mucoasa jejunală, cu acțiune stimulatorie asupra celulelor oxintice gastrice, și *bulbogastrena*, pusă în evidență în mucoasa primei porțiuni a duodenului, cu rol în inhibarea secreției gastrice.

#### 14.2.4. OPIOIDELE ENDOGENE

Termenul de opiat desemnează substanțe derivate din opium, un produs natural complex care conține 20 de alcaloizi distincți, iar cel de narcotic, utilizat în sens tradițional, se referă la analgezice cu pro-

prietăți *morfin-like* și care produc dependența fizică. Apariția drogurilor de sinteză și semisinteză cu caracteristici *morfin-like* a condus la apariția termenului de OPIOID, care se referă la toate substanțele exogene naturale sau sintetice ce leagă specific mai multe populații de receptori opioizi, producând efecte agoniste.

Existența de receptori farmacologici care să recunoască drogurile morfinice a fost bănuită din 1970, iar identificarea lor s-a realizat în 1973, independent, de către grupurile Snyder-Simon și Terenius. Prezența acestor receptori în creier și alte țesuturi, capabili de a lega specific liganzi exogeni din grupul morfinelor, a dus la ipoteza existenței de substanțe endogene care să fie recunoscute specific de receptori menționați mai sus. Mai multe laboratoare au intrat imediat în competiție, finalizată cu identificarea în creierul mamiferelor a două peptide morfinomimetice, Leu-enkefalina și Met-enkefalina, de către Hughes și Kosterlitz (1975) și, ulterior, a unui alt grup de peptide, de asemenea morfinomimetice, dar cu lanț aminoacidic mai lung, numite endorfine de către Guillemin (1976).

Biosinteza opioidelor endogene are loc pornind de la trei precursori polipeptidici identificați după studii realizate pe ADN recombinant și ARN mesager corespunzător ajuns la nivel ribozomal (Nakanishi, 1979), și anume:

- a) proenkefalina (în medulosuprarenală);
- b) proopiomelanocortina (POMC) (în hipofiză);
- c) prodinorfina (în hipotalamus și hipofiză).

Filiația peptidelor opioide parcurge mai multe etape. Astfel, cel mai cunoscut precursor, POMC (239 de aminoacizi), poate fi scindat enzimatic atât la capătul carboxil terminal, cât și la cel  $\text{NH}_2$ -terminal, rezultând două fragmente. Primul fragment apare în urma acțiunii unei enzime *trypsin-like* și este reprezentat de un lanț polipeptidic carboxil terminal cu 91 de aminoacizi și greutate moleculară de 10 000 de daltoni, cunoscut sub numele de beta-lipotropină (beta-LPH).

Cel de al doilea fragment ( $\text{NH}_2$ -terminal), cu greutate moleculară de 30 000 de daltoni, reprezintă ACTH, care, la rândul lui, conține secvențe ale hormonului alfa-melanocitostimulator (alfa-MSH).

Cele două fragmente sunt unite printr-o pereche de acizi aminați bazici (Lys-Arg), loc care corespunde și punctului de clivare a moleculei-mamă. S-au pus în evidență și alte puncte de rupere (Lys-Arg, Lys-Lys, Arg-Arg), repartizate pe toată lungimea lanțului polipeptidic, putând duce la apariția mai multor neurohormoni.

Astfel, din beta-LPH prin clivare rezultă patru endorfine diferite și Met-enkefalina:

- alfa-endorfina — 16 aminoacizi ( $\text{LPH}^{61-76}$ )
- beta-endorfina — 31 aminoacizi ( $\text{LPH}^{61-91}$ )
- delta-endorfina — 17 aminoacizi ( $\text{LPH}^{61-87}$ )
- gamma-endorfina — 27 aminoacizi ( $\text{LPH}^{61-77}$ )
- Met-enkefalina — 5 aminoacizi ( $\text{LPH}^{61-65}$ ).

Cele trei sisteme opioide: encefalinic, endorfinic și dinorfinic nu sunt complet separate. Toți precursorii pot genera, așa după cum se

observă, peptide diferite, dar și identice, cu lungimi modificate ale lanțului polipeptidic în funcție de locul de scindare, iar aceasta depinde, la rândul ei, de structura nervoasă în care se produc opioide, de prezența anumitor enzime specifice și de procesul funcțional în care sunt implicate.

În organism pot fi prezenți, în afară de opioidele endogene, și opioide de origine exogenă; astfel, pe lângă binecunoscuta morfină, pot ajunge derivați peptidici de digestie ai glutenului și hidroxilatului de cazeină, frecvent întâlniți în alimentație. Cazeina, sub acțiunea unor enzime proteolitice digestive, poate elibera doi derivați cazeo-morfinici cu activitate opiată redusă (beta-cazomorfinele 5 și 7).

Distribuția peptidelor opioide endogene și a precursorilor lor în sistemul nervos, efectuată prin studii imunohistochemice, a arătat că neuronii encefalinergici sunt răspândiți pe teritorii mai întinse decât cei endorfinergici.

Neuronii encefalinergici sunt frecvent interneuroni prezenți în densitate mare la nivelul nucleilor striati, diencefalului, trunchiului cerebral și măduvei. Au fost puse în evidență două căi encefalinergice lungi, una strio-palidă, iar alta ce face legătura între nucleul central al amigdalei și stria terminală.

Completări privind distribuția sistemului encefalinic au fost aduse de identificarea Met- și Leu-enkefalinei în LCR, substanța gri pericisternală, nucleii: accumbens, caudat, putamen, amigdalian, paraventricular, supraoptic, în regiunea perifornică, hipotalamusul lateral, formațiunea reticulată, nucleii cohleari și vestibulari, straturile 1—2 din substanța gelatinoasă medulară, medulosuprarenală. Având în vedere această răspândire largă, sistemul encefalinergic a fost apreciat ca făcând parte din sistemul neuro-endocrin difuz (SNED, APUD).

Sistemul endorfinergic este distribuit pe teritorii mai restrânse, fiind limitat la un grup de neuroni endorfinergici hipotalamici din zona tuberală cu proiecții ascendente în septumul ventral, nucleii accumbens și paraventricular, cu proiecții descendente în trunchiul cerebral, substanța gri periaeductală, locus coeruleus și formațiunea reticulată. Un alt pool de celule endorfinergice se află în lobii anterior și intermediar ai hipofizei.

Determinările biochimice au relevat prezența endorfinelor și în substanța gri periaeductală, talamus, nucleul caudat, măduva spinării, amigdală, sistemul limbic, nucleii trunchiului cerebral.

Fixarea opioidelor pe membranele sinaptice a permis caracterizarea tipurilor de receptori opioizi specifici. Localizarea acestora s-a realizat prin tehnici de autoradiografie cu liganzi marcați, punându-se astfel în evidență cinci categorii de receptori opioizi, și anume: Miu, Kappa, Delta, Sigma și Epsilon.

1. **Receptorii Miu** (cu subtipurile Miu-1 și Miu-2) prezintă afinitate pentru compuși morfinici clasici (morfină, codeină etc.), beta-endorfină și enkefaline. Activarea receptorilor Miu-1 este principala responsabilă de analgezia cu origine supraspinală, în timp ce stimularea receptorilor Miu-2 are ca efect deprimarea ventilației, bradicardie și euforie. Anta-

goniștii Miu sunt naloxonul, pentozocina și nalbufina, primul prezentând cea mai înaltă selectivitate.

Receptorii Miu sunt prezenți atât la nivelul sistemului nervos central (trunchiul cerebral), cât și în țesuturi periferice.

2. *Receptorii Kappa* (ketazolinici) au afinitate în special de natură farmacologică pentru agoniștii de tip benzomorfinic (substanțe de sinteză narcotic-analgezice și nepeptidice, cum sunt ketazocina, bremazocina, nalorfina), dar și pentru derivați de prodinorfină (Leu-enkefalina, dinorfina). Efectele date de activarea acestor receptori sunt: analgezia, sedarea, somnul, catalepsia, ataxia, depresarea ventilației, mioza și defecația.

La rândul lor, receptorii Kappa sunt sensibili la naloxon, ce se comportă ca antagonist. Distribuția acestor receptori are localizare primară în cortexul cerebral.

3. *Receptorii Delta* interacționează preferențial cu enkefalinele, în special cu Leu-enkefalina, mai puțin cu Met-enkefalina. Rolul lor principal este de modulare a receptorilor Miu, dar s-a descris o afinitate și pentru beta-endorfină, egală cu cea manifestată de receptorii Miu.

4. *Receptorii Sigma* au afinitate enkefalin-specifică și mai redusă pentru alcaloizi morfinici și endorfine. Activați, sunt responsabili de următoarele efecte: disforie, hipertonie, tahicardie, tahipnee și convulsii epileptice. Naloxonul este citat ca antagonist.

5. *Receptorii Epsilon* sunt înalt specifici pentru legarea beta-endorfinei.

Atât substanțele opioide exogene (naturale sau sintetice), cât și cele endogene (endorfinele) se cuplează stereospecific cu receptorii opioizi în sistemul nervos central și alte țesuturi, numai forma levogiră a acestor substanțe demonstrând activitate agonistă.

Afinitatea celor mai mulți agoniști pentru receptori este corelată cu puterea lor analgezică, care de altfel crește odată cu rata ocupării situsurilor receptoare. Starea ionizată a opioidelor apare ca necesară pentru realizarea unei legături puternice pe situsul anionic opioid receptor.

*Acțiuni:* opioidele pot prezenta atât acțiuni inhibitoare (predominant), cât și acțiuni stimulative, în funcție de teritoriul unde acționează și de participarea cAMP sau a unor fosfolipide membranare.

Acțiunile inhibitoare (mai ales cele analgezice), apărute ca urmare a legării unui agonist opioid exogen sau endogen, sunt explicate prin stimularea unității de reglare a receptorului [proteina G — subunitatea inhibitoare (Gi)] care scindează GTP în GDP, inactivând unitatea catalitică a receptorului, respectiv adenilat ciclaza (Simon și Hiller, 1978). Urmează scăderea formării de cAMP, însoțită de modularea concentrației calciului citosolic și scăderea activității protein kinazelor cAMP-dependente, dublată de reducerea doz-dependentă a fosforilării proteinelor celulare.

Acționând la nivel presinaptic, peptidele opioide modifică eliberarea altor neurotransmițători, ca, de exemplu, acetilcolina, dopamina, noradrenalina, substanța P, prostaglandinele. Reducând transmisia colinergică în

sistemul nervos central prin reducerea eliberării de acetilcolină la nivelul terminațiilor nervoase, opioidele au un rol important în analgezie și în alte efecte opioid-dependente.

Toate aceste efecte sunt suprimate de naloxon, ceea ce dovedește mediația lor prin receptori opioizi. Același efect de suprimare, dar însoțit de stare de agitație marcată („wet-dog shake“), se obține prin administrare de naloxon la animale care au primit cronic intracerebro-ventricular enkefalină sau endorfine (sindrom de abstenență).

Având în vedere implicarea opioidelor endogene în comportamentul motor, psiho-afectiv și psiho-senzorial, s-au obținut dovezi privind participarea lor în mecanismul psihozelor endogene (schizofrenie și psihoze afective).

Un rol important îl au, de asemenea, în comportamentul alimentar, prin activarea receptorilor diazepinici care, la rândul lor, ar stimula ingestia de hrană cu apariția obezității.

Alte acțiuni sunt realizate la nivelul aparatului respirator (tuse, vomă, bradipnee), cardio-vascular (hipotensiune, bradicardie), digestiv (miorelaxant, antisecretor, spastic duodenal, constipație prin efect contracturant), în funcție de doză.

Degradarea (inactivarea) opioidelor endogene se realizează asemănător acetilcolinei, mai curând enzimatic decât prin recaptare. După eliberare, enkefalinele sunt rapid degradate (40—60 s) și efectiv inactivate cel puțin de două endopeptidaze. Una din acestea este o aminopeptidază nespecifică, denumită enkefalinază, larg răspândită în țesutul nervos, care hidrolizează extremitatea N-terminală a enkefalinelor.

Inactivarea endorfinelor se face mult mai lent, după câteva ore de la eliberare, configurația lor spațială nepermițând atacarea cu ușurință a extremității N-terminale; cu cât lanțul lor este mai scurt (endorfinele alfa și gamma), cu atât sunt mai ușor clivate.

#### 14.2.5. SUBSTANȚA P

Substanța P (SP), descoperită de von Euler și Gaddum (1931), este un polipeptid format din 11 aminoacizi, prezent în sistemul nervos central și cel periferic, celulelele enterocromafine ale tubului digestiv, terminațiile dendritice din piele, tractul genito-urinar, având funcții de hormon local și neuromediator.

Cele mai dense concentrații de SP există în terminațiile nervoase din straturile 1—3 ale cornului medular dorsal, nucleul senzitiv trigeminal și al tractusului solitar, substanța neagră din trunchiul cerebral și ceva mai reduse în ganglionii bazali, amigdală, habenulă, hipotalamus, talamus. Unele din aceste structuri sunt și locuri de plecare ale unor căi SPergice: conexiuni cortico- și reticulo-spinale ce sfârșesc în cornul ventral, fibre de legătură între habenulă și neuronii dopaminergici din nucleul interpeduncular și fibre striato-nigrice.

SP este sintetizată la nivelul aparatului ribozomal neuronal și transportată axonal. Eliberarea (calciu-dependență) poate fi blocată presinaptic la nivelul terminațiilor SPergice de către opioide endogene și

GABA în structurile nervoase și activată atât de unele substanțe chimice exogene (în mod deosebit capsaicina), cât și de stimularea fibrelor nervoase ale trigemenului, nervilor cutanați și fibrelor parasimpatice intestinale.

Inactivarea se realizează cu ajutorul unor enzime catabolizante, mai ales în țesutul renal (tubi și vase renale).

Cercetările sugerează existența a două tipuri de receptori: receptori de tip A, responsabili pentru activitatea neurotropică a SP, și receptori de tip B, care răspund de acțiunile biotrofile ale acestui peptid.

SP este cunoscută ca neuromodulator pe sinapsele neuronale intranevraxiale (medulare), ca și pe sinapsele colinergice sau adrenergice ale unor structuri nervoase și endocrine periferice, cu efecte excitatoare sau inhibitoare în funcție de cantitatea de SP eliberată. Ea intervine în această calitate ca modulator al comportamentului la durere, al setei, al activității locomotorii, precum și în eliberarea unor hormoni din glandele endocrine clasice și ai sistemului APUD.

Efectele SP la nivelul țesutului neuronal sunt mai ales de tip excitator, determinând prin acest mod de acțiune depolarizarea neuronilor postsinaptici din cornul dorsal medular, unele structuri cerebrale (amigdală, neuroni motori corticali, habenulă) sau ganglionare (nucleul senzitiv al trigemenului); efectele reglatoare sunt cel mai frecvent legate de medierea durerii (favorizarea transmiterii), fiind, alături de opioidele endogene (blocați presinaptici ai SP), una din substanțele-cheie în mecanismul de „gate-control” la nivel medular și supramedular.

În același timp însă, SP are și un important efect antistres, fiind capabilă să inhibe aproape complet tulburările funcționale induse de stresul cronic; acest efect se datorează acțiunii SP la nivelul medulosuprarenalelor, de reducere a eliberării de catecolamine, care explică și efectul hipotensiv pe care îl are peptidul la animalele cu hipertensiune arterială spontană.

Alte acțiuni la nivel central și periferic privesc stimularea eliberării de hormoni hipotalamo-hipofizari (LHRF, LH, TSH, STH), pancreatici (insulina), corticosuprarenali (glucocorticoizi) sau ai sistemului APUD (celule secretoare de renină, celule din plexurile Meissner și Auerbach).

SP participă, de asemenea, la realizarea homeostaziei apei în organism, atât prin efect ADH-eliberator, cât și prin acțiunile ei proprii la nivel renal (vasodilatatoare, diuretice și natriuretice).

Efecte puternice de mediere sunt cunoscute asupra musculaturii netede vasculare (factor de relaxare prin acțiuni vasodilatatoare antidromice și permeabilizante vasculare directe sau prin mecanism histaminoeliberator) și digestive (contracturant intestinal).

#### 14.2.6. NEUROTENSINA

Neurotensina a fost izolată de Carraway și Leeman (1973) și reprezintă un tridecapeptid (13 AA), cu partea C-terminală activă, răspândit în sistemul nervos central și glandele anexe ale creierului (girusul parahipocampic, amigdală, substanța nigra, corpii striati, hipotalamusul ante-

rior și posterior, talamus, trunchiul cerebral, bulbul olfactiv, substanța gelatinoasă a nucleului trigemenului, stratul 2 Rexed, hipofiză), precum și în mucoasa intestinului subțire.

Peptidul acționează atât ca neurohormon, cât și ca neuromodulator. Dintre efectele periferice datorate acțiunii pe receptori specifici sunt mai bine cunoscute cele hipotensive, prin relaxarea musculaturii netede vasculare.

La acestea se adaugă acțiuni cardiace inotrop- și cronotrop- pozitive la anumite specii animale, relaxarea sau contractia musculaturii netede a intestinului subțire în funcție de tipul de mușchi, hiperglicemia prin stimularea eliberării de glucagon și inhibarea eliberării de insulină, efecte metabolice (hipercolesterolemie prin participare la absorbție intestinală a colesterolului) și antiinflamatoare, ca agent chemotactic mastocitar și neutrofil.

Efectele centrale sunt exprimate, la rândul lor, prin acțiuni stimulatorie asupra eliberării de LH, FSH, ACTH în calitate de posibil factor eliberator hipotalamic. De asemenea, îi sunt descrise efecte comportamentale: antinociceptive, tranchilizante, sedative, și hipotermizante.

Efectul antinociceptiv a fost confirmat prin administrare generală, intracerebro-ventriculară și subarahnoidiană, și se datorează fragmentului C-terminal, o contribuție importantă având-o aminoacidul arginină în poziție dublă, 8 și 9, efect în care parțial este implicată și veriga opioidă.

#### 14.2.7. FACTORUL NATRIURETIC ATRIAL

Cercetările din ultimele două decenii au stabilit că în afara rolului său de pompă cardiacă aspiro-respingătoare, inima îndeplinește și rol de organ endocrin. Ea eliberează hormonul peptidic denumit atriopentin, sau factorul natriuretic atrial (ANP — *atrial natriuretic peptide*), alături de alte peptide hormonale cu funcții insuficient cunoscute (VIP, neurotensina, substanța P).

ANP este secretat din granulele cardiocitelor atriale de mamifer, inclusiv umane, sub influența distensiei auriculare. Cea mai mare cantitate provine din celulele urechiușelor atriale drepte și stângi. El este un peptid format din 28 de aminoacizi, cu greutate moleculară de 3 060 de daltoni, eliberat dintr-un precursor inactiv cu 100 de aminoacizi în lanțul polipeptidic.

Datorită rezolvării aspectelor legate de clonare și secvențare a genei ANP, astăzi este posibilă sinteza hormonului atât pe cale chimică, cât și prin inserția genei într-o levură sau bacterie.

Excitantul fiziologic al eliberării sale este reprezentat de stimularea receptorilor de întindere (*stretch receptors*), dată de întoarcerea venoasă crescută (de exemplu, efortul fizic, ingestia crescută de lichide) sau de către distensia auriculară secundară bolilor vasculare.

Lansat în circulație, ANP acționează asupra inimii, vaselor, rinichilor, glandelor suprarenale, creierului și altor organe, producând în principal modificări cardio-vasculare și hidroelectrolitice compensatoare, în

vederea contracarării efectelor date de factorii ce au declanșat distensia auriculară.

Principalele acțiuni biologice ale ANP se exercită la nivel renal direct și indirect. Pe cale directă hormonul exercită un efect de scurtă durată asupra mecanismului de epurare a sângelui de către glomerul, crescând permeabilitatea membranei glomerulare și permițând astfel eliminarea unei cantități mai mari de Na și apă.

La nivelul tubilor distali, ANP diminuează reabsorbția de sodiu și apă. Pe cale indirectă hormonul inhibă atât secreția de renină de la nivelul aparatului juxtaglomerular, cât și proprietatea aldosteronoeliberatoare a angiotensinei (diminuare între 40—70%), dublându-și pe această cale efectele diuretice.

ANP inhibă de asemenea și direct sinteza de aldosteron la nivelul corticosuprarenalei.

O altă proprietate importantă a peptidului este aceea de relaxare a celulelor musculare în tot sistemul vascular și de puternică inhibare a efectelor vasoconstrictoare ale angiotensinei și noradrenalinei pentru o durată de 30—80 de minute.

Administrarea de ANP determină dilatarea arterelor mari (arterele vertebrale, femurale, carotide primitive și coronare). Acțiunea vasodilatatoare este mai marcată asupra arterelor mici renale.

Efectul relaxant vascular poate avea loc atât prin interesarea endoteliului, dar mai ales a celulelor musculare, căci dilatația persistă pe un preparat vascular cu endoteliu înlăturat.

Modul de acțiune asupra fibrelor musculare netede pare să interfereze fie cu intrarea calciului în celulă, fie cu redistribuirea intracelulară a acestui ion. Mecanismul pare de natură indirectă, prin activarea guanozin monofosfatului ciclic (cGMP), mesager secund care preia semnalul de la ANP cuplat cu receptori specifici membranari, acest nucleotid crescând semnificativ în plasmă și urină în cazul injectării hormonului.

În același timp, studiile experimentale arată că ANP se fixează în corpul ciliar, asigurând reglarea presiunii oculare, precum și în structuri nervoase care intervin în reglarea presiunii arteriale și a volumului de apă, a concentrației de sodiu și potasiu din organism. La aceasta se adaugă acțiunea de inhibare a sintezei de vasopresină.

În prezent se discută în literatură existența unei adevărate familii de peptide natriuretice atriale cu receptori specifici (atriopeptin I, II și III, cu respectiv 21, 23 și 24 de aminoacizi), reprezentând secvențe mai scurte sau mai lungi ce rezultă din metabolismul ANP, care este forma majoră circulantă, dar nu obligatoriu și cea mai activă la un moment dat.

Aceste fragmente au acțiuni parțial comune, dar și diferite (de exemplu, AP I manifestă acțiuni coronaroconstrictoare, în timp ce AP II este un potent agent coronarodilatator).

Gradul și viteza de metabolizare a ANP în produși cu unele acțiuni antagoniste față de „substanța-mamă” reprezintă o posibilitate de „acord fin” intrinsec al acestui sistem în vederea realizării homeostaziei debitu-

lui sanguin la nivelul organelor, presiunii arteriale, volemiei și concentrației electrolitilor.

În insuficiența cardiacă congestivă și hipertensiunea arterială, secreția de ANP crește compensator în vederea contracarării dezechilibrelor cardio-vasculare și volemice. Tratamente efectuate în acest sens la bolnavii cardiaci s-au soldat cu unele rezultate promițătoare.

Efortul fizic determină creșterea eliberării în paralel atât a ANP, cât și a angiotensinei și aldosteronului, dar din motive diferite: creșterea întoarcerii venoase cu stimularea receptorilor de întindere atrială și respectiv stimularea aparatului juxtaglomerular, datorată activării simpactice din efort.

#### 14.3. HORMONII LOCALI LIPIDICI

Deși primele cunoștințe despre prostaglandinele din lichidul seminal datează de peste 70 de ani, cercetări sistematice asupra lor nu au apărut decât în ultimele decenii, când școala suedeză a reluat cercetările asupra structurii și efectelor fizio-farmacologice ale acestora. După ce Bergström a stabilit că acestea derivă din acizii grași polinesaturați cu 20 de atomi de carbon monocarboxilici, s-a constatat că biosinteza lipidelor biologice active se realizează în trepte, cu participarea endoperoxizilor intermediari în numeroase alte țesuturi și organe. Ulterior, au fost identificate enzimele care transformă acizii arahidonic, linolenic și linoleic în prostaglandine, prostaciline, tromboxani și leucotriene. S-a precizat că celulele neavând stocuri de precursori, enzima cu rol esențial în eliberarea de acizi grași polinesaturați din fosfolipidele membranare este fosfolipaza A<sub>2</sub>. Acidul arahidonic rezultat este transformat mai întâi în endoperoxizi, sub influența ciclooxygenazei, pentru ca din aceștia să se formeze prostaglandinele, prostacilinele și tromboxanii, cu ajutorul sintetazelor respective. Pe calea lipoxigenazei iau naștere din aceiași acizi grași polinesaturați leucotrienele, având ca treaptă intermediară acizii hidroperoxieicosatetraenoici (5-HPETE, 12-HPETE, 5-HETE etc.).

Sinteza celor peste 20 de lipide biologice active identificate până în prezent și onorate cu premiul Nobel pe anul 1982 este prezentată în fig. 435.

În ultimii ani a fost descrisă o nouă cale de metabolizare a acizilor grași polinesaturați formatoare de lipoxine, ale căror structură și acțiuni biologice sunt în studiu. Sistemele enzimactice formatoare de hormoni locali sau autacoizi lipidici găsindu-se în majoritatea țesuturilor și organelor, distribuția prostaglandinelor (A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2 alfa</sub> etc.), prostacilinelor (PGI<sub>1</sub>, PGI<sub>2</sub>), tromboxanilor (TXA<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>) și leucotrienelor (LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>) este larg răspândită în întregul organism. Principalul lor rol biologic este modularea diverselor forme de activitate celulară.

La nivelul aparatului genital feminin, prostaglandinele PGA, PGB și mai ales PGE provoacă relaxarea uterului gravid, în timp ce prostaglandia PGF<sub>2 alfa</sub> determină contracția puternică a miometrului atât în



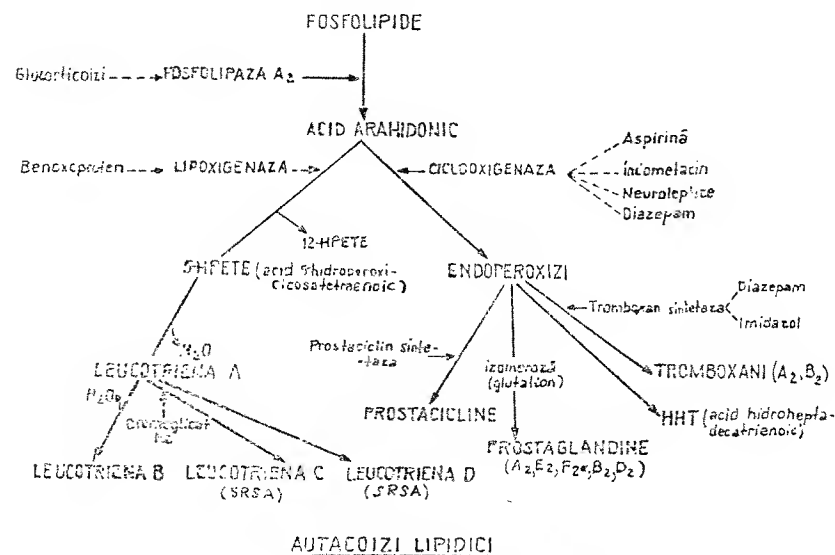


Fig. 435. Biosinteza hormonilor locali lipidici.

timpul, cât și în afara sarcinii. În general, sensibilitatea mușchiului uterin față de prostaglandine este dependentă de statusul endocrin al femeii. Fluctuații mari au fost constatate în timpul diferitelor faze ale ciclului ovarian, răspunsurile cele mai ample observându-se în jurul perioadei de ovulație. Efectul relaxant al  $PGE_1$ , de exemplu, este de 3—5 ori mai pronunțat în momentul ovulației. La rândul lor, prostaglandinele  $PGF_{2\alpha}$  produc atât contracția miometrului, cât și a trompelor uterine. Prostaglandinele din spermă influențează dinamica uterină și tubară, facilitând progresia spermatozoizilor spre trompă în vederea fecundării ovulului.

În timpul sarcinii crește  $PGF_{2\alpha}$  la nivelul uterului și lichidului amniotic. Avorturile provocate prin administrare intraamniotică de NaCl în soluție hipertonică se datoresc activării fosfolipazei A lizomale și formării de prostaglandine, mai ales  $PGF_{2\alpha}$ .

Asupra aparatului circulator, hormonii locali lipidici acționează, de asemenea, în mod diferit, în funcție de structura chimică a acestora. Seriiile A și E produc efecte vasodilatatoare și hipotensoare, datorită dilatației arteriolo-capilare.

Concomitent cu scăderea presiunii sanguine, debitele cardiac, renal și coronar cresc cu până la 25%.

Contrar  $PGA$  și  $PGE$ , prostaglandinele din seria F sunt vasoconstrictoare. Prostaglandinele seriilor A și E inhibă secreția gastrică provocată de ingestia de alimente sau histamină.

Musculatura bronșică se relaxează sub influența prostaglandinelor

din grupa E, în timp ce prostaglandinele seriei F și leucotrienele C și D sunt bronhoconstrictoare.

Plămânii reprezintă un loc important de sinteză și metabolizare a prostaglandinelor. Atât hiperventilația, cât și hipoxia cresc eliberarea de prostaglandine bronho-pulmonare. La rândul său, inactivarea se realizează în proporție de 80—90% la o singură trecere prin vasele pulmonare. În afara modificărilor vasculare locale, prostaglandinele participă la reglarea bronhomotricității, alături de ceilalți factori neuro-umoralii. În timp ce prostaglandinele din grupul E au efect bronhodilatator, prostaglandina  $PGF_{2\alpha}$  este puternic bronhoconstrictoare. Din această categorie fac parte și leucotrienele. Cercetările recente au demonstrat, de altfel, că SRSA (*Slow Reacting Substance of Anaphylaxis*) este un amestec de leucotriene C și D.

Efecte interesante exercită hormonii locali lipidici și la nivelul glandelor endocrine, altele decât cele care aparțin sferei pelvine. Astfel, prostaglandinele seriei E stimulează sinteza de coloid tiroidian, captarea și fixarea iodului pe suportul proteic prin mecanismul activării adenilat ciclazei și formării de cAMP. Se pare că TSH hipofizar activează sinteza de prostaglandine la nivelul celulelor tiroidiene. Efecte similare au fost descrise și la nivelul glandelor paratiroidiene. Steroidogeneza suprarenaliană stimulată de ACTH este, de asemenea, prostaglandin-dependentă. La nivelul complexului hipotalamo-hipofizar s-au găsit mari cantități de prostaglandine din seriile A și E, cu rol modulator fie asupra transmisiei sinaptice, fie în eliberarea hormonilor hipofizari. Injectate intraventricular, prostaglandinele produc eliberare de ACTH, STH, LH și prolactină, însoțite de efecte neuro-sedative și pirogene generale. Atribuindu-li-se un oarecare rol în modularea reglării termice, s-a presupus că antipireticele interferează cu eliberarea de prostaglandine hipotalamice. S-a constatat că febra indusă de substanțele pirogene crește sinteza de  $PGE_1$  la nivelul centrilor termoregulatori hipotalamici, iar antipireticele (aspirină, indometacin etc.) inhibă formarea acestora. Eliberarea catecolaminelor și acetilcolinei este, de asemenea, inhibată. Pe plan metabolic, prostaglandinele exercită efecte antilipolitice, reducând eliberarea glicerolului și acizilor grași din țesutul adipos, și împiedică acțiunea lipolitică a catecolaminelor, ACTH, TSH, STH, glucagonului și teofilinei. La baza acestor efecte stă scăderea cAMP intracelular, produsă de inhibarea adenilat ciclazei membranare. În comparație cu modificările metabolismului lipidic, cele ale glucidelor sunt mai puțin importante. De menționat doar hiperglicemia tranzitorie produsă prin acțiunea directă, glicogenolitică, a  $PGE_1$  la nivelul celulei hepatice și stimularea reflexă a eliberării de catecolamine, ca urmare a hipotensiunii induse de prostaglandina respectivă.

Asupra creșterii celulare, prostaglandinele acționează prin intermediul cAMP și ADN, cu participarea ionilor de calciu.  $PGE_1$ , de exemplu, crește incorporarea de baze purinice și pirimidinice în nucleotide, determinând proliferarea timocitelor. La rândul său, stimularea sintezei de ADN inhibă efectele metabolice ale prostaglandinelor, asigurând echilibrul creșterii și diviziunii celulare. În neoplazii, acest echilibru devine

ineficient, ducând la creșterea prostaglandinelor la nivelul țesutului tumoral. În general, hormonii locali lipidici dețin un rol important în asigurarea stabilității membranelor lipoproteice celulare și intracelulare. Fiind ele însele lipide, modifică tensiunea superficială la nivel membranar. Prostaglandinele E exercită o puternică acțiune stimulatorie a transportului activ transmembranar de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  și  $\text{Ca}^{++}$ . Influențând transportul activ al diversilor ioni atât la nivelul membranei celulare, cât și la nivelul organelor celulare, prostaglandinele participă la menținerea concentrației ionice optime la nivel intracelular.

Datorită distribuției și efectelor biologice multiple, hormonii locali lipidici sunt implicați ca factori patogeni în numeroase stări patologice. Dintre afecțiunile în care participarea acestora a fost dovedită fac parte: inflamațiile acute și cronice cu toate localizările cunoscute, afecțiunile cardio-vasculare (hipertensiune arterială, angină pectorală și infarct miocardic), afecțiunile genitale feminine (avort spontan, tulburări ale travaliului, hemoragii menstruale) și masculine (infertilitate, lipsa orgasmului), bolile gastro-intestinale (ulcer gastric și duodenal, rectocolită ulcerohemoragică), afecțiunile hematologice (tulburări de agregare plachetară) și imunologice (stări alergice de tip astmatic, cutanat, artritic etc.) etc.

În reacțiile inflamatoare, de exemplu, se produce o creștere mai întâi a prostaglandinelor PGE și apoi PGF. Primele contribuie la modificările de permeabilitate vasculară locală, potențând efectele dilatatoare și permeabilizante ale bradikininei.

Totodată, ele favorizează procesul de chemotactism leucocitar.

Prostaglandinele PGF<sub>2α</sub> intervin ulterior pentru a limita efectele acestora.

Spre deosebire de prostaglandine, prostacilinele și tromboxanii intervin ca rol determinant în agregarea plachetară. În timp ce prostacilinele PGI<sub>1</sub> și PGI<sub>2</sub> posedă proprietăți vasodilatatoare și antiagregante, tromboxanii sunt prevăzuți cu acțiuni puternice constrictoare și agregante ale plachetelor sanguine. Formarea lor exagerată în condiții de ischemie și hipoxie contribuie la hipercoagulabilitatea sângelui și la trombozarea vaselor sanguine generatoare ale tulburărilor de irigație de diferite grade.

La rândul lor, leucotrienele, rezultate din acțiunea lipoxigenazei asupra acidului arahidonic, participă mai ales la reacțiile umorale din inflamație și anafilaxie. Acumularea leucocitelor în focarul inflamator se datorește participării predominante a leucotrienei B<sub>4</sub>. Lipoxigenaza, găsindu-se din abundență în leucocite, formează leucotriene la locul lor de migrare, nu ca produs al procesului inflamator, ci ca mediator al inflamației.

În reacțiile anafilactice de la nivelul căilor aeriene, leucotrienele intervin ca factori locali puternic constrictori ai musculaturii bronșice. Acțiunea bronhoconstrictoare a acestora este de mii de ori mai intensă decât a histaminei și PGF<sub>2α</sub>. De aceea, leucotrienele sunt considerate ca principalul mediator al fenomenelor clinice din astmul bronșic.

Rolul fiziologic și implicațiile fiziopatologice ale lipoxinelor sunt insuficient cunoscute deocamdată.

## 15. FIZIOLOGIA REPRODUCERII, NAȘTERII ȘI DEZVOLTĂRII NEONATALE

Înmulțirea și perpetuarea speciei se realizează la mamifere și om în perioada de maturare sexuală prin acte reflexe și comportamentale specifice sexului, determinate de variațiile hormonilor gonadali circulanți.

Funcțiile de reglare neuro-endocrină a gonadelor femele și masculine fiind prezentate anterior, în cele ce urmează vor fi trecute în revistă bazele fiziologice ale comportamentului sexual, gestației și dezvoltării neonatale, pe de o parte, și ale travaliului și lactației, pe de altă parte.

### 15.1. COMPORTAMENTUL SEXUAL

Comportamentul sexual este un complex de reacții somato-vegetative și comportamentale legate de stimularca organelor genitale și de copulația homo- sau heterosexuale. El are la bază acte stereotipe înnăscute, modulate de diverși factori psiho-sociali și experiența anterioară, ca rol fundamental.

Comportamentul copulator se realizează ca urmare a fenomenelor de excitare sexuală, întregite de reflexul de ejaculare. La animale, comportamentul sexual este instinctiv, în timp ce la om apare ca un proces premeditat, deliberat, conștientizat într-o oarecare măsură, cu participarea unor factori de mediu care țin de condiții sociale, de psihologie și etică, având o anumită componentă psiho-afectivă în afara celei neuro-hormonale. Nu există criterii obiective de apreciere a comportamentului sexual. Se urmăresc totuși unii parametri, cum ar fi: numărul ejaculărilor într-un anumit timp sau durata perioadei refractare. În general, comportamentul sexual al masculului este de o mai mare complexitate atât în cazul animalelor, cât și al omului.

Masculul, pentru a-și finaliza comportamentul sexual, parcurge o serie de etape — de recunoaștere a partenrei, de orientare în mediu, de montă și ejaculare.

Comportamentul sexual, ca și celelalte forme ale comportamentului (alimentar, de apărare), are la bază procesul motivației sexuale, care îmbracă aspectul de libido. La rândul său, motivația sexuală reprezintă o *latură dinamogenă* înnăscută, determinată de participarea complexului neuro-endocrin, cu tendință la perfecționare pe măsura acumulării experienței de viață, și o *latură direcțională* înnăscută la animalele inferioare

și dobândită la om, în funcție de stimulul ce o declanșează și de experiența anterioară.

Sexul psihologic al individului se conturează la vârsta de aproximativ doi ani, prin influența factorilor de mediu (îmbrăcăminte diferită pentru fete și băieți, imprimarea unor obiceiuri copiilor de către adulți, specifice unui sex sau altuia etc.).

Motivația sexuală apare manifestă la om după contactul său cu anumiți excitanți exogeni prezenți sau doar imaginari, la care se adaugă impregnarea hormonală a formațiunilor nervoase ajunse la maturitatea anatomică și funcțională.

Fasciculul median al creierului anterior pare implicat în motivația sexuală, ca și în celelalte aspecte ale acesteia. Implantarea la animale a unor microelectrozi de excitare în această zonă creează senzația de reală plăcere, încât animalul apasă pe pedala care-i declanșează excitarea, de mii de ori într-o oră, uitând să-și manifeste restul comportamentelor fundamentale (nu mai mănâncă, suportă stimulii dureroși etc.). În explicarea acestei reacții motivaționale se includ formațiuni nervoase care aparțin mezencefalului și hipotalamusului lateral, spre deosebire de reacțiile de neplăcere produse cu participarea hipotalamusului posterior, a mezencefalului și a sistemului limbic. La nivelul acestora, se descrie așa-zisul „sistem de recompensă” și „sistemul de pedeapsă”.

Implantarea unor electrozi cronici de stimulare în zona septală la oameni a realizat senzații de plăcere, dispariția stării de tensiune nervoasă, senzație de bucurie și extaz.

Din punct de vedere al motivației sexuale, masculul este mai dependent de factorii exogeni decât femela, pentru că diversele semnale emise de aceasta sub forma unor sunete, a unor mirosuri specifice trezesc comportamentul sexual al masculului, la care se adaugă și gradul de impregnare a formațiunilor nervoase rinencefalice cu hormoni androgeni.

Aceleași formațiuni nervoase sunt implicate și în comportamentul sexual, ca și în celelalte tipuri de comportament reprezentate de diencefal, de trunchi cerebral și sistem limbic.

Animalul castrat este capabil de comportament sexual mai evident sau mai apatizat, în funcție de experiența anterioară.

Ovariectomia realizează dispariția imediată a receptivității sexuale a femeii, în timp ce castrarea nu blochează activitatea sexuală a masculului, iar ejacularea se menține în prezența femeii la estru. Administrarea de androgeni ameliorează comportamentul sexual al masculului castrat, cu revenirea progresivă a componentelor actului copulator.

Dacă masculului castrat i se administrează estrogeni și progesteron, nu se constată apariția unui comportament sexual feminin, în timp ce, după ovariectomia femeii adulte, administrarea de androgeni reproduce comportamentul sexual specific masculului, scoțând în evidență în special rolul androgenilor pentru diferențierea sexuală a comportamentului.

Lipsa hormonilor androgeni menține totuși comportamentul sexual la maimuță și om, spre deosebire de celelalte mamifere, la care dispăre. Comportamentul sexual la primate și om se învață pe parcursul vieții,

apare mai puțin a fi înăscut, iar prezența indivizilor heterosexuali în ambianță este un factor deloc de neglijat pentru trezirea motivației sexuale. Pubertatea și, în general, maturizarea sexuală depind și de factorii educaționali, de condițiile oferite de urbanizare, cultură și alimentație.

Copiii din mediul urban prezintă o maturizare sexuală mai precoce decât cei din mediul rural, primii având mai intens stimulat axul hipotalamo-hipofizar de către condițiile vieții moderne, ceea ce va duce la sinteza și secreția mai precoce a gonadotropilor hipofizari.

Factorii senzoriali prezintă un interes deosebit în apariția și manifestarea comportamentului sexual. Printre aceștia figurează stimulii plecați de la zona cutanată a organelor genitale, stimulii olfactivi, vizuali și auditivi sau cei care reprezintă o anumită relație socială.

Suprimarea vederii, a olfecției și auzului la animale a dus la dispariția activității copulatorii (iepure, cobai, pisică), după cum dezaferentarea organelor genitale a redus manifestările comportamentului sexual al masculului.

Încă din viața intrauterină, androgenii secretați de către testiculul fetal vor acționa asupra hipotalamusului pentru a organiza comportamentul sexual masculin, dar, în același timp, vor diferenția și tractul genital masculin.

Dacă se administrează androgeni fătului feminin, apar semne de pseudohermafroditism și dezvoltarea comportamentului masculin.

Studii efectuate pe fătul uman au arătat că hipotalamusul este diferențiat sexual între lunile a 4-a — a 7-a ale vieții intrauterine și că testosteronul imprimă secreția aciclică a gonadotropilor hipofizari printr-o diferențiere tipică masculină a hipotalamusului.

Până în luna a 4-a, hipotalamusul secretă în mod continuu factori eliberatori pentru gonadotropi, iar dacă, după această vârstă a sarcinii, intervine secreția estrogenică, diferențierea sexuală feminină a hipotalamusului va determina eliberarea ciclică a gonadotropilor, proces specific sexului feminin.

Spre deosebire de animale, bărbatul adult normal tratat cu exces de androgeni va prezenta un grad redus de hipersexualitate, iar cel homosexual sau heterosexual tratat cu estrogeni va prezenta mai întâi o reducere a nivelului plasmatic de LH iar, mai târziu, homosexualul va avea o creștere a concentrației plasmatice de LH. Acest ultim fapt experimental dovedește că homosexualul prezintă un creier cu diferențiere de tip feminin.

Castrarea neonatală la ambele sexe are repercusiuni nefaste asupra diferențierii sexuale a sistemului nervos și, în special, a hipotalamusului, dovedind o dată în plus rolul hormonilor gonadali în acest proces. Administrarea de estrogeni în perioada de diferențiere a hipotalamusului duce la blocarea manifestării comportamentului sexual la ambele sexe, în timp ce lipsa androgenilor la femelă, mai mult decât prezența estrogenilor, realizează comportamentul sexual tipic feminin.

Din cele expuse reiese clar că androgenii acționează mai prompt în apariția comportamentului sexual la ambele sexe, că locul lor de acțiune

este hipotalamusul implicat în acest proces. La primatele adulte și la om s-a dovedit intervenția androgenilor nu numai în organizarea nervoasă a comportamentului sexual, ci și în rolul activator al fazelor acestuia. Androgenii produc motivația sau pulsivitatea sexuală și asigură realizarea procesului copulator, dar, în același timp, produc manifestări și de alt ordin specific masculin, cum ar fi agresivitatea, spiritul de dominație, combativitate etc. Este frecvent întâlnit în clinica umană cazul bărbaților cu hipogonadism, tradus prin timiditate, greutate în idee, apatie — semne care dispar după tratamentul cu androgeni.

La animale și la om se aduc în discuție și alți hormoni cu rol în modularea comportamentului sexual. Implantate de estrogeni în eminența mediană a masculului reduc comportamentul sexual, probabil prin intermediul prolactinei, a cărei concentrație s-a găsit crescută la aceste animale.

Injectarea intravenoasă de ACTH a redus mult activitatea copulatorie a masculului, dovedind intervenția acestui hormon alături de cea a prolactinei în deprimarea comportamentului sexual.

La bărbații adulți, dozele mari de prednison (peste 30 mg/zi) pot produce oligospermie și inhibarea activității endocrine testiculare, prin prezența la nivelul testiculelor a unor receptori specifici pentru glucocorticoizi, plasați în special pe celulele Leydig. Bărbații cu boală Cushing prezintă scăderea testosteronului plasmatic și a LH prin inhibarea acestora de către hiperkortizolemie.

Intervenția glandei tiroide în funcția gonadală este explicată de faptul că hormonii tiroidieni cresc secreția estrogenică și, în special, pe cea androgenică testiculară, că hipotiroidia se însoțește de hipogonadism (impotență sexuală, regresie histologică a testiculelor, scăderea libidoului la femeie și avort), sterilitate, în timp ce hipertiroidia nu se manifestă prin hipergonadism. Tratarea animalelor cu testosteron scade concentrația plasmatică de TSH și de hormoni tiroidieni, blocând alături de aceștia axul hipotalamo-hipofizar.

Intervenția neurohipofizei în reglarea activității gonadelor și, implicit, în finalizarea comportamentului sexual este puțin studiată. Se admite că ocitocina alături de prostaglandine și noradrenalină ajută la transportul spermatozoizilor prin epididim, modulând contractilitatea acestuia. Administrarea de ocitocină atât la femele, cât și la mascul a realizat intensificarea ovogenezei și spermatogenezei prin stimularea secreției de gonadotropi dar, în același timp, și creșterea în greutate a testiculelor.

În sfera umană s-au făcut dozări de ocitocină plasmatică la femeie în timpul suptului (constatându-se creșterea concentrației sale), cât și în timpul actului sexual. După orgasm, la femeie s-a pus în evidență creșterea activității ocitocinei, iar la bărbați nu s-a constatat nici o modificare a acestui hormon în timpul activității sexuale. Ocitocina, influențând nivelul hormonilor gonadotropi hipofizari, a fost implicată și în deficitul de fertilitate și sexualitate la bărbat, încât se folosește în clinica

umană pentru stimularea secreției gonadotropilor și rezolvarea infertilității.

În afara sarcinii, uterul se contractă mai mult la vasopresină decât la ocitocină, în timp ce trompele prezintă activitate contractilă în special la ocitocină.

În timpul actului sexual, în organismul femeii se eliberează ambii hormoni, care au un rol important în ascensiunea spermatozoizilor spre trompele uterine, declanșând unde contractile la nivelul uterului și trompelor.

Iluminarea prelungită la păsări produce hipertrofia ovarelor, în timp ce, la șobolancă, unde ciclul estral este doar de 4 zile, ovulația apare la începutul nopții și poate fi blocată de iluminare. În explicarea rolului iluminării sau întinericului, cât și a ritmului nictemeral asupra funcției gonadale se aduce în discuție intervenția glandei epifize.

Epifiza dispune de o bogată inervație simpatică, prin intermediul căreia luminozitatea mediului ambiant constituie stimulul său fiziologic.

Noradrenalina eliberată la capătul fibrelor postganglionare va stimula pătrunderea triptofanului în celulele glandulare, cu activarea adenilat ciclazei din membrana acestora. cAMP format va induce activarea N-acetil transferazei, care catalizează trecerea serotoninei în N-acetil serotonină și a acesteia în melatonină sub influența hidroxiindol-O-metiltransferazei (HIOMT).

Melatonina — principalul hormon epifizar — are o structură apropiată de a serotoninei, care constituie principalul mediator chimic din mezencefal și care am văzut că acționează în mod inhibitor asupra funcției gonadale. Efectul anti-gonadal este mai evident la melatonină decât la serotonină.

Mentținerea la întineric a șobolancelor va realiza o creștere a concentrației melatoninei și a HIOMT, în timp ce greutatea ovarelor și secreția gonadotropilor adenohipofizari este redusă; iluminarea continuă are efecte inverse.

La om s-a descris pubertate precoce în cazul unor tumori epifizare sau blocarea gonadotropilor hipofizari în cazul unor hipersecreții de melatonină.

Arginin-vasotocina, octapeptid prezent atât în neurohipofiză, cât și în epifiză, exercită un efect inhibitor asupra organelor de reproducere, în special în faza prepuberală. Deficitul epifizar în acest hormon ar putea realiza hipergonadism prin lipsa efectului frenator epifizar asupra tractului hipotalamo-hipofizar pe linia gonadotropilor.

Observațiile pe om au adus în discuție date contradictorii în legătură cu comportamentul sexual din timpul ciclului ovarian la femeie, unele din acestea scoțând în evidență o exacerbare sexuală în faza ovulatorie, altele relatând aspecte de excitabilitate sexuală pronunțată spre sfârșitul ciclului ovarian, în faza imediat premergătoare menstruației. Aceste observații se bazează pe intervenția diverselor secreții hormonale asupra elementelor nervoase declanșatoare de hipersexualitate, în primul caz prin creșterea concentrației plasmatice de LH.

Nu se cunoaște exact modul în care diverselor *mirosuri* interesează comportamentul sexual, cert este că o serie de date experimentale pe animale au pus în evidență modificări ale duratei ciclului estral, cum este cazul șoricioaicelor, cărora li s-a provocat anosmic sau dacă a lipsit masculul din colonie.

La capră și la oaie, prezența masculului grăbește ovulația, după cum o șoricioaică poate avorta dacă este pusă alături de alt mascul decât cel care i-a produs sarcina.

La maimuță, mirosul dat de volatilizarea acizilor grași din vaginul femeii la estru, rezultați prin alterarea florei bacteriene sub acțiune hormonală, produce din partea masculului un comportament mai evident de „mcnăjare” și de „îngrijire” a femeii.

În clinica umană s-au descris cazuri de anosmie asociate cu amenoree, după cum utilizarea unor anumite parfumuri poate constitui o cauză a atracției sexuale.

*Temperatura* influențează, de asemenea, activitatea gonadelor. Șobolancele expuse în ambianță rece vor prezenta prelungirea ciclului estral, fenomen în care se include și secreția crescută de TRH, dar a cărui intervenție nu se cunoaște.

*Comportamentul matern* este o parte constitutivă a celui reproducător. Include totalitatea manifestărilor organismului femel, care precedă sau urmează apariția urmașilor.

Migrarea păsărilor sau a peștilor pentru depunerea ouălelor, construirea de cuiburi la locuri adăpostite de intemperii, grija față de pui sunt doar câteva din reacțiile ce compun comportamentul matern.

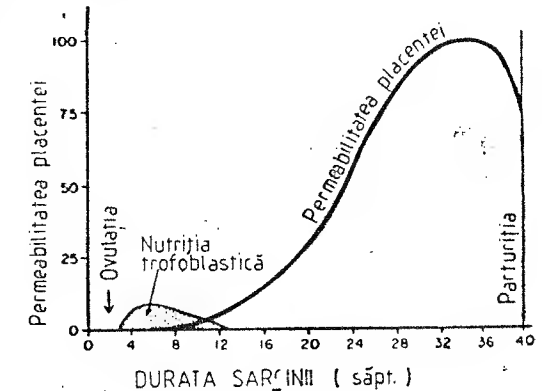
Distrugerea sistemului limbic în diverse zone ale sale va duce la dispariția acestor manifestări, dovedind implicarea aceluiași formațiuni nervoase și în această formă de comportament, ca și în cel de apărare, sexual, de hrănire etc.

În totalitate, comportamentul reproducător asigură perpetuarea speciei. Implicațiile neuro-endocrine descrise au rol decisiv în exteriorizarea comportamentului reproductiv dar, la om, sunt intim legate de mediul bio-psiho-social care-l modulează.

## 15.2. PARTICULARITĂȚI FUNCȚIONALE ALE PERIOADEI DE GESTAȚIE

**Relația mamă-făt.** Mucoasa uterină pregătită morfologic și funcțional de către secrețiile endocrine ale gonadelor feminine și, în special, de progesteronul secretat în a doua jumătate a ciclului ovarian este capabilă să fixeze oul format prin contopirea materialului genetic al celor doi gameți. Endometrul conține celule bogate în glicogen, lipide, proteine și săruri minerale absolut necesare bunei dezvoltări a produsului de concepție, devenind deciduă.

Fig. 436. Nutriția produsului de concepție (fazele trofoblastică și placentară).



În primele săptămâni, nutriția oului va fi asigurată de trofoblast, ca, mai apoi, placenta să preia această funcție până la sfârșitul perioadei de gestație (fig. 436).

După vârsta de 8—12 săptămâni, este deja prefigurată structura generală viscerală și somatică a produsului de concepție, după care urmează o dezvoltare ontogenetică rapidă.

În ultimele 6 luni de gestație, greutatea fătului crește de aproape 800 de ori, iar lungimea sa doar de 6 ori, ceea ce impune un aport nutritiv corespunzător și o placenta perfect normală.

Dezvoltarea fătului va depinde, deci, de condițiile mediului său ambiant, adică de organismul matern, care va face permanent un efort de adaptare la cerințele crescânde ale fătului (cresc frecvența cardiacă la mamă, debitul cardiac, volemia, ritmul respirator, procesele anabolice, secrețiile unor glande endocrine etc.).

Relația dintre sângele fetal și cel matern este prezentată în fig. 437, ilustrând circulația fetală prin cele două artere ombilicale, cât și asigurarea circulației uterine prin arterele și venele uterine.

### 15.2.1. ROLURILE PLACENTEI

Placenta este un organ cu deosebite proprietăți funcționale. Permeabilitatea sa permite difuzarea substanțelor

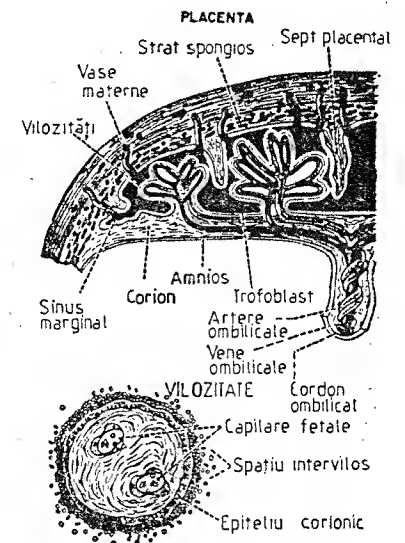


Fig. 437. Structura placentei; relația sanguină mamă-făt.

lor nutritive din sângele matern în cel al fătului, cât și debarasarea produsilor de catabolism ai acestuia în sângele matern pentru a fi eliminați. Ca la orice membrană permeabilă, și în cazul placentei difuziunea se bazează pe diferența de concentrație a diverselor substanțe între mediul sanguin fetal și cel matern.

Permeabilitatea placentei crește progresiv cu perioada de gestație începând cu a 8-a săptămână, pentru a atinge un maxim la a 32-a săptămână, după care suferă un proces de îmbătrânire și infarctizare, cu reducerea permeabilității. Pe măsura dezvoltării produsului de concepție are loc și o dezvoltare a suprafeței placentare, dublată de reducerea în grosime a peretelui vilozitar și creșterea permeabilității. Cu totul secundar este procesul trecerii unor celule din sângele fătului în cel al mamei și invers, fenomen întâlnit în special în cazul degradării pronunțate morfologice și funcționale a placentei din cursul gravelor tulburări de nutriție placentară.

Placenta constituie organul prin care fătul elimină  $\text{CO}_2$ , rezultat din combustiiile sale tisulare, datorită diferenței de presiune parțială ce se realizează între sângele fetal și cel matern.

Astfel,  $\text{CO}_2$ , având o presiune parțială de aproape 48 mmHg în sângele fetal, va traversa membrana placentară spre sângele mamei, unde presiunea parțială a  $\text{CO}_2$  este de 40–45 mmHg. În acest caz, schimbul de  $\text{CO}_2$  între cele două medii se bazează pe aceleași criterii ca și la schimbul de gaze realizat la nivelul membranei alveolo-capilare a adultului sau al celui dintre lichidul interstițial și capilarele sanguine ale acestuia (solubilitatea  $\text{CO}_2$  în apă, viteza de difuziune a  $\text{CO}_2$  etc.).

Difuziunea  $\text{O}_2$  prin membrana placentară din sângele matern în cel fetal se realizează tot pe baza diferenței de presiune parțială dintre sinusurile placentare, unde presiunea  $\text{O}_2$  este de 50 mmHg, și sângele vilozităților ce provine de la făt, cu presiunea parțială doar de 30 mmHg, realizând un gradient de presiune mult mai mare decât în cazul  $\text{CO}_2$ .

Placenta este considerată un fel de plămân fetal, pentru că la nivelul său au loc schimburile gazoase prin difuziune.  $\text{CO}_2$  se transportă sub

formă de bicarbonat în proporție de 62%, legat de hemoglobina fetală 30% și solvit 8%. Fătul dispune de un anumit tip de hemoglobină — hemoglobina fetală, prevăzută cu proprietatea de fixare și transport al  $\text{O}_2$  mult mai mare decât hemoglobina adultului (fig. 438).

Se știe, de altfel, că hemoglobina fetală are capacitatea de a transporta  $\text{O}_2$  într-o proporție de 20–30% mai mare decât hemoglobina maternă, pe lângă faptul că și concentrația hemoglobinei fetale este cu 50% mai mare decât cea maternă. De asemenea, hemoglobina fetală are posibilitatea să transporte mai

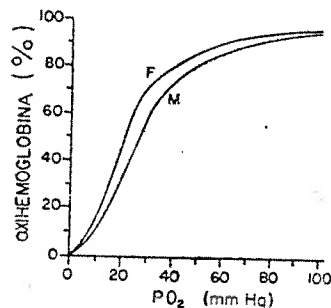


Fig. 438. Disocierea oxihemoglobinei fetale (F) și materne (M).

mari cantități de  $\text{O}_2$  la presiuni joase ale  $\text{CO}_2$ , în special în momentul în care la nivelul placentar este cedat  $\text{CO}_2$  sângelui matern, care va deveni mai acid comparativ cu cel fetal, care tinde spre alcalinitate.

Printr-o placenta normală, în fiecare minut pot difuza 1,2 mol  $\text{O}_2$  pentru un gradient presional de 1 mmHg, ceea ce asigură în bune condiții oxigenarea țesuturilor fătului, alături de particularitățile funcționale ale hemoglobinei fetale deja descrise.

Tot pe bază de gradient de concentrație se realizează la nivel placentar și difuzarea din sângele mamei în sângele fătului a unor substanțe nutritive. Este cazul glucozei, care, având o concentrație de 20–30% mai mare în sângele matern decât al fătului, va difuza spre acesta. Prin același mecanism trec de la mamă la făt, prin intermediul membranei placentare, o serie de ioni, cum ar fi cei de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , care, fiind utilizați permanent pentru nevoile metabolice și de edificare a produsului de concepție, se vor găsi într-o concentrație mai redusă în sângele fătului decât în cel matern, favorizându-se astfel transferul prin difuziune al acestora de la mamă la făt.

Transferul de  $\text{Na}^+$  se reduce prenatal. Acizii grași, având o mare solubilitate în structurile membranelor celulare, vor difuza ușor spre sângele fătului, pentru a asigura o parte din cheltuielile energetice ale acestuia.

Fosfolipidele și colesterolul trec sub formă de lipoproteine (LDL, HDL), după care se desfac de proteine. Fosfolipidele vor fi hidrolizate la nivel placentar, iar la nivelul ficatului fetal acestea se resintetizează din lipide.

Spre sfârșitul perioadei de gestație, când nevoile nutritive și energetice ale fătului sunt mult mai mari, se constată prezența unui transport activ al unor substanțe din sângele matern spre cel fetal, care se găsesc în concentrații mai mari la făt decât la mamă. Este cazul aminoacizilor, al acidului ascorbic, al calciului și fosforului anorganic.

Edemul sau depunerea de fibrinoid între uter și placenta, ca și infarctele placentare vor diminua transferul placentar.

Funcția secretorie a membranei placentare este datorată difuzării, la nivelul său, a unor substanțe formate în organismul fetal, cum este cazul ureei, al acidului uric și creatininei. Datorită difuzibilității mari prin membrana placentară, ureea în sângele fetal se află într-o concentrație puțin mai mare decât în cel matern, spre deosebire de creatinină, care, nedifuzând ușor, asigură un mare gradient între sângele fetal și cel matern.

Placenta îndeplinește și un veritabil rol de rezervor pentru unele substanțe absolut necesare creșterii și dezvoltării fetale. Proteinele și unii ioni, ca cei de Fe și Ca, vor fi stocați în placenta, de unde vor fi livrați spre circulația fetală către sfârșitul perioadei gestative. În același timp, placenta stochează glucoza sub formă de glicogen și este capabilă să redea glucoza necesară în circulația fetală, îndeplinind rolul de veritabil ficat adult. Pe măsura maturării produsului de concepție și a dezvoltării morfologice și funcționale a țesutului hepatic, capacitatea meta-



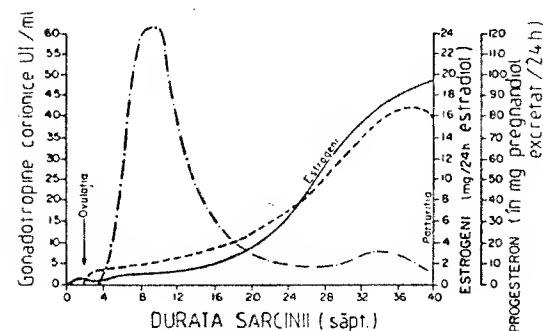


Fig. 439. Secreția progesteronului, estrogenilor și a gonadotrofinelor coriale la diferite vârste de sarcină.

bolică a placentei este tot mai puțin evidentă. În acest fel, placenta are un rol deosebit de important pentru asigurarea aportului nutritiv și de eliminare a produșilor toxici din organismul fetal, în special în prima etapă, când funcțiile ficatului, intestinului, plămânului și rinichiului sunt aproape inexistente.

În toată perioada sarcinii, placenta se va comporta ca un filtru pasiv, ca o membrană dializabilă între sângele matern și cel fetal.

Datorită rolului său în depozitarea vitaminelor, a substanțelor energetice, a apei și a sărurilor minerale, placenta poate asigura o perioadă de timp necesitățile organismului fetal, chiar dacă mama primește o cantitate necorespunzătoare din aceste substanțe.

În afara acestor funcții, placenta este considerată și un veritabil organ endocrin, fiind capabilă să sintetizeze o serie de hormoni, printre care estrogeni, gonadotrofine coriale, progesteron și hormon lactogen.

**Gonadotrofinele coriale** (glicoproteine cu Mr 36 000) sunt secrete de către celulele sincițului trofoblastic în fluidele materne. După a 8-a săptămână de la ovulație se constată un maxim secretor al acestor hormoni și o reducere a secreției după aproximativ 16—20 de săptămâni de la ovulație (fig. 439).

Gonadotrofinele coriale au o structură chimică asemănătoare hormonului luteinizant secretat de adenohipofiză, având principalul rol de a bloca involuția corpului galben, favorizând secreția în continuare a progesteronului și estrogenilor de către acesta. Hormonii amintiți secretați în exces vor determina dezvoltarea corespunzătoare a endometriului și încărcarea celulelor sale cu substanțe nutritive absolut necesare nidării și dezvoltării oului. Insuficiența funcțională a corpului galben poate provoca avortul spontan.

Gonadotrofinele coriale influențează la fătul masculin secreția de testosteron de la nivelul celulelor interstițiale testiculare, care va produce atât creșterea organelor sexuale masculine, cât și coborârea testiculelor în scrot în ultima perioadă a gestației.

**Estrogenii** secretați de aceleași celule sincițiale ale trofoblastului, în special în perioada finală a gestației (mai mult de 300 de ori decât în

ciclul ovarian normal), sunt reprezentați în special de estriol care, în ovarul femeii negravidă, se sintetizează în cantități neglijabile.

Estrogenii placentari reprezentați nu numai de estriol, ci și de estradiol și estronă, nu se sintetizează *de novo*, ci din dehidroepiandrosteron, ca principal compus steroid format în corticosuprarenala fătului, care va suferi o hidroxilare în ficatul fetal, după care ajunge la nivelul placentei. O parte a acestui compus nu se hidroxilează și va trece în androstendion și testosteron, din care se va putea sintetiza o nouă cantitate de estronă, respectiv estradiol.

Din precursorul matern se sintetizează doar 10% din estrogenii placentari. Acești hormoni vor influența atât dezvoltarea țesutului glandular al uterului, cât și creșterea organelor sexuale ale fătului femeii.

În același timp, sub influența estrogenilor placentari, simfiza pubiană și articulația sacro-iliacă ale mamci devin mai elastice, iar ligamentele pelvine se relaxează în vederea expulziei fătului. Estrogenii placentari cresc nivelul lipidelor plasmatice și al colesterolului la gravidă, cresc, de asemenea, activitatea sistemului renină-angiotensină, cât și coagulabilitatea sângelui.

Urina gravidei la termen conține 33 mg/zi estrogeni, comparativ cu 0,1 mg/zi la femeia negravidă.

Plasma gravidei conține 150 ng/ml estrogeni, în timp ce, în perioada ovulației, concentrația plasmatică estrogenică este doar de 0,06 ng/ml.

De altfel, dozarea estrogenilor materni ne dă indicații asupra funcționalității complexului materno-placentar.

**Progesteronul** este un alt hormon secretat de placenta, alături de cel ce provine din secreția corpului galben. Rolul său este deosebit de important în segmentarea oului, în stimularea secrețiilor tubare și uterine în vederea favorizării nidării oului.

Progesteronul stimulează dezvoltarea deciduei, de care va depinde nutriția embrionului, și, în același timp, va inhiba contracțiile uterului gravid în vederea menținerii sarcinii. Placenta secretă în special progesteron și mai puțin 17-hidroxiprogesteron, secretat în special de către corpul galben.

La termen, placenta secretă aproximativ 250 mg progesteron/zi (în cordonul ombilical). În plasma maternă, progesteronul are o concentrație de 11—32  $\mu$ g/100 ml, iar la negravidă de 0,1—2  $\mu$ g/100 ml, ce se va elimina prin urină la gravidă sub formă de pregnandiol, în concentrație de 10 mg/24 h la sfârșitul primului trimestru și de 45 mg/24 h la 36 săptămâni de gestație.

Progesteronul placentar trece în circulația fetală și în cea maternă, iar secreția sa continuă atât în placenta, cât și la nivelul corpului galben, chiar dacă fătul este mort. Secreția progesteronică prezentă pe parcursul gestației va constitui element de stimulare și a secreției lactate, alături de *hormonul placentar lactogen* (somatomamotropina), pus recent în evidență (Mr — 38 000). Acest hormon are acțiune similară hormonului de creștere (STH), influențând atât dezvoltarea fetală și mamară, cât și metabolismul glucidic, având ușor efect diabetogen.

La nivelul placentei s-au mai pus în evidență o serie de secreții hormonale:

— *tirotropina placentară*, cu MR de 30 000, care explică dezvoltarea în volum a tiroidei pe parcursul sarcinii;

— *proopiomelanocortinul*, precursor pentru  $\beta$ -lipoproteină și ACTH la nivelul adenohipofizei, iar în lobul intermediar hipofizar precursor pentru MSH, gamma-lipoproteină și  $\beta$ -endorfină. Acest peptid a fost evidențiat în extractul de placenta sau în culturi de țesut placentar, alături de o altă serie de peptide hipotalamice cu rol de stimulatori adenohipofizari (gonadoliberine, somatoliberine, CRH, TRH etc.);

— receptori pentru factori de creștere polipeptidici (EGF, IGF, VIP, SRA etc.);

— factori eicosanoizi (PGE, PGF etc.).

### 15.2.2. LICHIDUL AMNIOTIC

În mod normal, lichidul amniotic are un volum de 500—1 000 ml, iar studii recente cu izotopi radioactivi au evidențiat înlocuirea totală a apei din acest mediu la 3 ore și a electroliților la 15 ore ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ).

Lichidul amniotic poate fi considerat ca o expansiune a lichidului extracelular al fătului, în special pentru primele luni de sarcină, datorită compoziției sale asigurate prin mecanismul de ultrafiltrare al plasmelor. Acest lichid are un important rol trofic datorită conținutului său în substanțe minerale și în proteine, alături de rolul antimicrobian și bacteriostatic asupra bacilului eoli, Klebsiellei, stafilococului auriu, Candi-dei etc. Totodată, lichidul amniotic protejează produsul de concepție de lovituri, striviri, iar conținutul său în catecolamine și prostaglandine participă la declanșarea nașterii.

### 15.2.3. RĂSPUNSUL ORGANISMULUI MATERIN ÎN PERIOADA GESTAȚIEI

Modificări importante ale funcției organismului femeii gravide asigură menținerea și dezvoltarea produsului de concepție în cavitatea uterină.

Secrețiile placentare vor influența în mare măsură restul glandelor endocrine ale mamei, determinând o creștere în dimensiuni cu aproximativ 50% a adenohipofizei în timpul sarcinii și o intensificare a producției de STH, TSH, ACTH.

În același timp este inhibată secreția de FSH și LH, ca urmare a reacției de tip *feed-back* între aceștia și secreția progesteronică și estrogenică placentară. Glucocorticoizii prezintă o secreție moderat crescută în organismul femeii gravide, mobilizând aminoacizii din țesuturile acestora, în vederea utilizării lor în sintezele tisulare ale fătului. Spre sfârșitul perioadei de gestație, aldosteronul se secretă în cantități de 2—3 ori mai mari, care, alături de estrogeni, vor reține mai mult  $\text{Na}^+$  la nivelul tubilor renali și secundar apă, cu tendință la edem.

Secreția în exces a TSH la femeia gravidă va duce la stimularea sintezei de tiroxină. Glanda tiroidă crește în volum cu aproximativ 50% față de perioada de negravidă.

S-a constatat, de asemenea, și o creștere în volum a glandelor paratiroidale, cu stimularea secreției de parathormon (PTH), în special la gravidele care nu primesc suficient  $\text{Ca}^{2+}$  prin alimentație. Secreția în exces a PTH va reabsorbi mai intens  $\text{Ca}^{2+}$  din țesutul osos al mamei, va crește reabsorbția renală și intestinală a acestui ion, cu scopul menținerii unui nivel crescut al calcemiei, necesar transferului de calciu la făt în vederea edificării scheletului. Secreția de PTH se va menține crescută și în perioada de lactație. Atât placenta, cât și corpul galben constituie locul de sinteză a unui alt factor hormonal — *relaxin* (polipeptid cu Mr de 9 000), implicat atât în relaxarea ligamentelor pelvine și a simfizei pubiene în timpul nașterii, cât și în relaxarea colului uterin din aceeași perioadă. Se discută, de asemenea, rolul său alături de progesteron în inhibarea motilității uterului gravid.

În domeniul sistemului cardio-vascular se constată o reducere a rezistenței periferice și o creștere a întoarcerii venoase spre inimă, având drept urmare o înmulțire a șunturilor arterio-venoase și o creștere a debitului cardiac cu peste 30—40% față de normal, în special la a 27-a săptămână de gestație, după care, în ultimele 8 săptămâni, ajunge din nou la valorile perioadei de negravidă.

Sub influența estrogenilor și a aldosteronului secretat în exces cresc volumul fluidelor extracelulare și, implicit, volumul sanguin cu peste 35% în a doua parte a sarcinii, ceea ce explică reducerea hematocritului prin hemodiluție. Spre sfârșitul sarcinii, măduva osoasă devine mai activă pentru eritropoieză și concentrația sângelui atinge valorile normale.

În ultima perioadă a sarcinii, organismul matern are în circulația generală un plus de 1—2 litri de sânge, din care va pierde 1/4 în momentul nașterii.

Respirația organismului femeii gravide se intensifică pe toată perioada gestației, în special în ultimul trimestru, datorită creșterii metabolismului bazal și, deci, a consumului de  $\text{O}_2$ , cu formare în exces de  $\text{CO}_2$ . Oxigenul utilizat de gravidă în ultimele săptămâni de gestație crește cu peste 20% față de normal, ceea ce va determina creșterea debitului ventilator datorită sensibilității mai mari a centrilor nervoși respiratori față de  $\text{CO}_2$ , realizată de progesteron. Ca urmare, debitul ventilator poate crește cu 40—50% față de normal în ultima săptămână de gestație, în timp ce presiunea parțială a  $\text{CO}_2$  arterial va fi mai scăzută.

Pentru a fi asigurată o ventilație corespunzătoare, va crește frecvența respiratorie, deoarece volumul curent va scădea prin expansiunile tot mai reduse ale diafragmului, pe măsura dezvoltării uterului.

Datorită acumulării crescute a produșilor de catabolism atât ai organismului matern suprasolicitat metabolic în perioada gestației, cât și ai celor proveniți de la făt, rinichiul mamei își va intensifica activitatea. Va crește, astfel, reabsorbția tubulară de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  și apă sub influența hor-

monilor steroizi secretați în exces atât de corticosuprarenală, cât și de placenta. Filtrarea glomerulară este, de asemenea, stimulată, cu scopul eliminării compensatorii a apei și electroliților.

Datorită efectului relaxant pentru fibrele musculaturii ureterale a progesteronului și a relaxinului, la femeia gravidă se întâlnește o dilatare moderată și a ureterelor, la care participă și compresiunea lor de către uterul gravid, care împiedică pasajul corect al urinei de la rinichi spre vezica urinară. În asemenea cazuri se pot asocia infecții rebele datorită stazei ureterale.

În ultima parte a perioadei de gestație, metabolismul bazal crește cu 15—20%, prin intervenția hormonilor tiroidieni, corticosuprarenali și sexuali secretați în cantitate mai mare decât la femeia negravidă.

Acoperirea nevoilor energetice din această perioadă se realizează pe seama unui aport alimentar crescut, produs de un apetit mai pronunțat.

În perioada edificării noului organism cresc nevoile în proteine, glucide, lipide, în vitamine și săruri minerale, care, dacă nu se aduc în cantități suficiente fătului, pot realiza deficiențe în dezvoltarea somatică și nervoasă. Datorită unui aport suficient de material energetic și nutritiv, în ultimele două luni de sarcină fătul își dublează greutatea.

Pentru formarea sângelui, fătul are nevoie în medie de 375 mg Fe, iar organismul mamei necesită în plus încă 600 mg Fe pentru formarea cantității de sânge suplimentar (1—2 l).

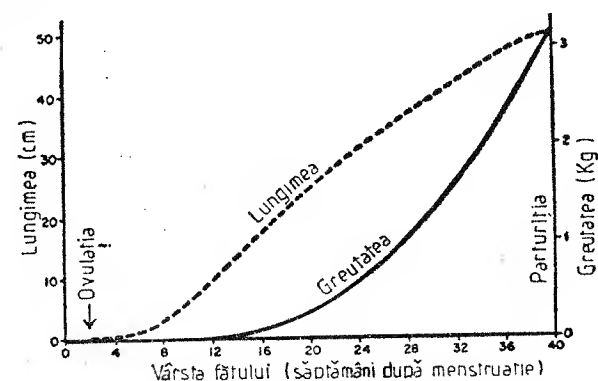
Dieta săracă în fier poate produce atât anemia mamei, cât și a fătului. O parte din aceste substanțe organice și anorganice sunt stocate pe parcursul sarcinii la nivelul placentei, de unde se vor elibera în circulația fătului în ultima perioadă a sarcinii, când nevoile metabolice ale acestuia sunt atât de mari. Prezența vitaminei K în cantitate suficientă la mamă este absolut obligatorie pentru sinteza la făt a protrombinei, cu scopul prevenirii hemoragiilor cerebrale din timpul nașterii.

Ca urmare a unei alimentații corespunzătoare și a secrețiilor endocrine amplificate, greutatea corporală a femeii gravide crește cu peste 10 kg, în special în ultimul trimestru de sarcină. Din acest surplus ponderal, peste 3 kg se datoresc fătului și 1,8 kg lichidului amniotic, placentei și membranelor fetale. Sunt situații rare, când surplusul ponderal al gravidei poate depăși 30 kg printr-un depozit anormal de grăsime la nivel subcutanat.

### 15.3. PARTICULARITĂȚI FUNCȚIONALE ALE PERIOADEI FETALE ȘI NEONATALE

După nădare, oul continuă să se dezvolte pe parcursul celor 40 de săptămâni de gestație, fiindu-i asigurate toate condițiile de către noul organ format în uterul matern — placenta. Pe măsura progresării sarcinii, produsul de concepție crește în lungime paralel cu vârsta, încât, dacă la 12 săptămâni lungimea fătului este de aproximativ 10 cm și la

Fig. 440. Relația lungime-greutate la făt.



20 săptămâni de aproximativ 25 cm, la sfârșitul gestației atinge în medie 53 cm (fig. 440).

În prima lună de gestație, greutatea fătului aproape nu se modifică, iar la cinci luni și jumătate va fi de 450 g. Greutatea fetală crește progresiv, având o valoare de 1,260 kg la 8 luni, iar la naștere greutatea este de 3,200 kg, cu variații între 2 și 4,5 kg. După o lună de la fertilizare, inima produsului de concepție prezintă ritm de contracție, cu o frecvență de aproximativ 65 de bătăi/minut, care va ajunge la 140 de bătăi pe minut înainte de naștere. Din a 3-a săptămână de gestație, straturile mezoteliale placentare vor forma celulele roșii nucleate, iar, după a 4-a săptămână, țesutul mezenchimal fetal și cel endotelial vascular fetal vor forma celule roșii anucleate. Ficatul își manifestă funcția hematoformatoare din a 6-a săptămână de gestație, în timp ce splina și restul țesutului limfatic vor forma celule sanguine abia după 3 luni, în același timp cu măduva osoasă, care va prelua progresiv spre sfârșitul sarcinii funcția hematoformatoare a fătului, iar zonele extramedulare vor pierde progresiv această funcție.

Hemoglobina conținută în sângele fătului, denumită și hemoglobină fetală, se deosebește totalmente de cea a adultului privind calitățile sale de transportor de gaze la nivelul sângelui. Față de hemoglobina adultului, cea fetală are posibilitatea să fixeze  $O_2$  la presiuni parțiale mult mai mici și să poată transporta cu 30% mai mult  $O_2$ .

La nou-născut, numărul globulelor roșii este de 5,7 milioane/mm<sup>3</sup> datorită unui grad de hipoxie din timpul perioadei fetale, constatându-se apoi o reducere până la 3,25 milioane/mm<sup>3</sup> în săptămânile a 8-a — a 10-a postnatal, cu o revenire la valorile inițiale abia după 2—3 luni de viață extrauterină.

Globulele albe ale nou-născutului sunt în număr de aproximativ 25 000/mm<sup>3</sup>, mai multe de cinci ori față de valorile adultului normal.

În primele trei zile după naștere, concentrația bilirubinei plasmatice este de 5 mg/100 ml, în loc de 1 mg/100 ml — valoare care se reduce

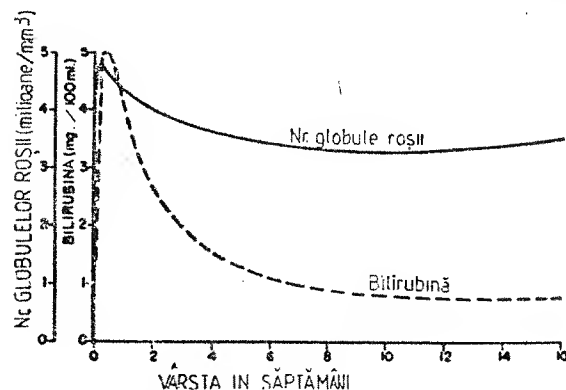


Fig. 441. Valoarea bilirubinemiei și a globulelor roșii la făt.

progresiv pe măsură ce ficatul nou-născutului va fi capabil să conjuge acest pigment cu acidul glucuronic pentru a-l elimina prin bilă (fig. 441).

Hiperbilirubinemia nou-născutului este fiziologică și se manifestă prin colorația în galben a tegumentelor și, în special, a sclerelor acestuia. În incompatibilitatea de Rh, când tatăl este Rh pozitiv, deci și fătul, iar mama Rh negativă, anticorpii anti-Rh de origine maternă vor hemoliza intens globulele roșii ale fătului și nou-născutului, cu formarea unei prea mari cantități de bilirubină și hipercolorația tegumentelor nou-născutului. De asemenea, în aceleași condiții, în circulația periferică a nou-născutului nu mai apar hematii adulte, acestea, rămânând în stadiul de eritroblast (eritroblastoză nou-născutului), nu vor putea asigura transportul gazelor în condiții fiziologice. La nou-născut se constată, de asemenea, o reducere în plasmă a factorului VIII și a protrombinei, deoarece, prin lipsa unei flore microbiene adecvate din colon, nu se sintetizează suficientă vitamina K, apărând tendința la hemoragii a nou-născutului.

Imediat după naștere se impun unele ajustări ale circulației sângelui pentru a asigura hematoza la nivelul plămânului sau fluxul sanguin necesar funcțiilor ficatului.

**Circulația fetală** are particularitățile ei total deosebite față de adult, pentru că în perioada intrauterină plămânul nu este practic în funcțiune, iar ficatul are funcții metabolice reduse. Placenta, în schimb, este foarte bine irigată, ceea ce obligă cordul fetal să trimită la acest nivel o cantitate suficientă de sânge.

Sângele care se întoarce de la placenta se varsă în ductul venos și în cantitate mică ajunge și la ficat (fig. 442).

Ajuns în atriu drept prin vena cavă inferioară, sângele va trece direct și în cel stâng, prin foramen ovale. După oxigenare, sângele venit de la placenta ajunge în compartimentele stângi ale inimii și din ventricul stâng ajunge în vasele capului și ale membrilor inferioare.

Sângele ce provine din extremitatea cefalică a fătului ajunge prin vena cavă superioară în atriu drept și, de aici, în ventriculul drept, care-l va trimite prin artera pulmonară, de unde va ajunge în aorta descendentă, prin canalul arterial, iar apoi la placenta, prin cele două artere ombilicale, pentru oxigenare.

Din întreaga cantitate de sânge a fătului, doar 55% trec prin placenta, iar restul, de 45%, trece prin zona periferică a organismului fetal.

Plămânii primesc doar 12% din întreaga masă de sânge în timpul perioadei fetale, iar după naștere acest procent crește de 3—4 ori.

La naștere scade foarte mult fluxul de sânge al placentei, motiv pentru care se constată o presiune mult crescută în aortă, în ventriculul și atriu stâng. În același timp se constată o dublare a valorii rezistenței vasculare periferice.

Ca rezultat al distensiei pulmonare, după naștere scade rezistența vasculară pulmonară. În timpul vieții fetale, condițiile de hipercapnie și hipoxie create în plămân vor duce la o vasoconstricție pronunțată a vaselor pulmonare, iar, după naștere, când prin ventilație pulmonară se elimină  $\text{CO}_2$  și crește aportul de  $\text{O}_2$ , apare o evidentă vasodilatație, cu reducerea presiunii în artera pulmonară, în ventriculul drept și atriu drept.

Din cele relatate, reținem faptul că presiunea sângelui în atriu drept este redusă, spre deosebire de cea din atriu stâng, unde este crescută, obligând sângele din atriu stâng să treacă spre cel drept prin foramen ovale. Membrana acestui orificiu va fi însă alipită septului interatrial și comunicarea dintre atrii se va închide. Într-un procentaj, mic, acest orificiu interatrial poate să rămână neînchis toată viața, cu repercusiuni circulatorii. Același fenomen al diferenței de presiune sanguină dintre aortă și artera pulmonară (presiune mare în aortă, mică în pulmonară) va duce la închiderea și a canalului arterial. În primele cinci ore după naștere, când canalul este permabil, sângele va curge dinspre aortă spre pulmonară exact invers ca în viața fetală. Ca urmare a acestui fapt, se constată o constricție puternică a fibrelor musculare din peretele canalului arterial și, în cel mult 1—8 zile, este blocat fluxul sanguin dinspre aortă spre pulmonară, iar, după 1—2 luni, acest canal se fibrozează.

Este vorba, deci, mai întâi de o închidere funcțională a canalului arterial și apoi de una anatomică, impusă de necesitățile funcționale ale nou-născutului.

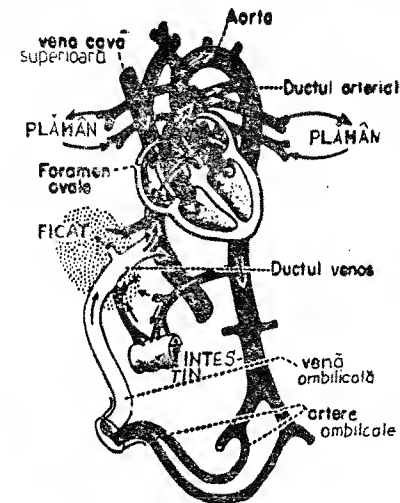


Fig. 442. Circulația fetală.

Dacă în perioada de făt presiunea parțială a  $O_2$  sângelui din canalul arterial este doar de 15 mmHg, aceasta va crește până la 100 mmHg după 5—6 ore postnatal, ceea ce explică într-o oarecare măsură și tendința la constricție a fibrelor musculare netede din canalul arterial. Persistența canalului arterial va crea mari dereglări funcționale în circulația sanguină a nou-născutului și, de aceea, se impune închiderea sa chirurgical.

Sângele venei ombilicale se varsă direct în vena cavă inferioară, ajungând într-o mică cantitate și la ficat. La 1—3 ore după naștere, peretele muscular al ductului venos se contractă puternic, nemaipermițând trecerea sângelui la nivelul său. Ca urmare, va crește presiunea venei porte de la 0 mmHg la 6—10 mmHg și se va permite intrarea sângelui în sinusurile lobulilor hepatici, cu asigurarea unei circulații funcționale a ficatului.

Volumul sanguin al nou-născutului are o valoare de 300 ml imediat după naștere, la care se adaugă 75 ml provenienți din cordonul ombilical și aproximativ încă 250—300 ml de proveniență extravasculară.

Debitul cardiac al nou-născutului este de aproximativ 550 ml/minut, fiind de 2 ori mai mare ca la adult, comparativ cu masa corporală. Sunt situații în care pierderile masive de sânge la nivel placentar, din timpul nașterii sau prenatal, să reducă evident debitul cardiac la nou-născut.

În prima zi de viață extrauterină, presiunea arterială a nou-născutului are o valoare medie de 70 mmHg/50 mmHg, iar în următoarele luni aceste valori vor fi de 90 mmHg/60 mmHg, crescând progresiv an de an și atingând valorile adultului doar în perioada adolescenței.

Rinichiul fetal are un rol secundar în timpul vieții intrauterine comparativ cu cel al mamei sau al placentei, care mențin echilibrul hidroelectrolitic al fătului pe tot parcursul gestației. După naștere, rinichiul nou-născutului va dobândi performanțe fiziologice din ce în ce mai mari, având un rol predominant în homeostazia organismului, totuși neatinând valorile de la adult.

Prezența la nou-născut a unei concentrații mai crescute în plasmă a unor hormoni reglează fluxul sanguin renal și debitul filtrării glomerulare, cum este cazul prostaglandinelor. Din punct de vedere funcțional, rinichiul nou-născutului se deosebește de cel al copilului mare sau al adultului. La naștere, rinichii reprezintă un procentaj mare din greutatea corpului. Față de adult, diametrul glomerulilor este de două ori mai redus, iar membrana bazală a capilarelor mai subțire. La naștere sunt deja formați aproape toți nefronii. Concentrația urinei în primele 2—3 zile după naștere este de 600 mOsm/l, iar după 14 zile de 1 400 mOsm/l.

Debitul urinar diferă de la primele zile postnatal către sfârșitul primei luni de viață extrauterină. În primele 48 de ore, nou-născutul poate să nu formeze urină, după cum în prima zi poate urina 15—20 ml, pentru ca, în a 12-a zi, volumul urinar să atingă deja 227 ml. Debitul filtrării glomerulare are o valoare de 0,4—4,8 ml/minut în primele 5 ore după naștere, de 17,9 ml/min după 2—3 zile și de 30 ml/min pentru restul perioadei neonatale.

Dacă se infuzează nou-născutului soluție de glucoză 5% în primele cinci ore după naștere, se constată o creștere a debitului urinar — fenomen observat și la prematuri. Bineînțeles că și la nou-născut debitul urinar va depinde de hormonii vasoconstrictori formați în organismul său, cât și de cei ajunși pe cale placentară de la mamă, după cum și valoarea presiunii sângelui ce irigă glomerulii renali are o deosebită importanță.

Față de adult, urina nou-născutului este mai diluată, având concentrația de cel mult 700 mOsm/l în primele zile, pentru că proteinele plasmatice se află în procentaj redus, iar formarea ADH este total insuficientă. Sodiul este eliminat prin urina nou-născutului, deoarece în această perioadă activitatea sistemului renin-angiotensină-aldosteron este mult scăzută, iar reabsorbția sodică tubulară încă insuficientă, după cum se constată și o limitare a activității pompei  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPază.

Acest fapt explică de ce în urina tubului distal a nou-născutului și a copilului mic crește concentrația  $Na^+$ ,  $K^+$  și  $Cl^-$ , necesitând administrarea unei cantități zilnice de 2—4 mEq  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ /kg.

Valoarea calciului total și ionizat din serul nou-născutului la termen este mai mare ca la adult, scade în primele 4 zile postnatal și apoi atinge valorile adultului, în timp ce concentrația serică a magneziului este identică cu cea de la adult.

Nivelul seric al fosfaților este de 6,55 mg/l în primele 24 de ore, de 8 mg/l în primele două săptămâni și de 5,75 mg/l la o lună, valori identice cu cele de la prematuri.

Hormonul paratiroidian este pus în evidență în plasma nou-născutului după 48 de ore de la naștere, deși în sângele cordonului ombilical acest hormon nu apare.

Calcitonina este crescută în plasma nou-născutului, în special la copiii prematuri.

Fosfataza alcalină serică are valoarea de 35—105 U/l la naștere și de 70—250 U/l după prima lună, în timp ce producția de metabolism ai vitaminei  $D_3$  [25  $OH D_3$  și 1,25  $(OH)_2 D_3$ ] au valorile adultului.

Acidifierea urinei este evidentă după primele două săptămâni de viață extrauterină a nou-născutului la termen și după 4 săptămâni la cei imaturi, denotând funcția excretorie a tubilor renali pentru ioni de hidrogen. Reabsorbția bicarbonaților se realizează ca la adult, începând cu prima săptămână de viață extrauterină.

Pentru echilibrul acido-bazic trebuie menționată presiunea parțială a  $CO_2$  în sângele nou-născutului la termen ca fiind de 33,5 mmHg după 2—3 săptămâni de la naștere, comparativ cu a adultului, care este de 39 mmHg, în timp ce concentrația totală a  $CO_2$  este de 21,21 mmol/l la nou-născut și de 25 mmol/l la adult.

Copiii nou-născuți pierd multă apă prin evaporare, cu atât mai multă, cu cât copilul este plasat în condiții de mediu cu temperatură ridicată și fără umiditate. Pierderile urinare și fecale de apă sunt de aproximativ 80 ml/kg/zi după zilele a 5-a, a 7-a. Eliminarea prin urină a unei cantități mari de ioni, cât și reabsorbția insuficientă a apei alături de pier-

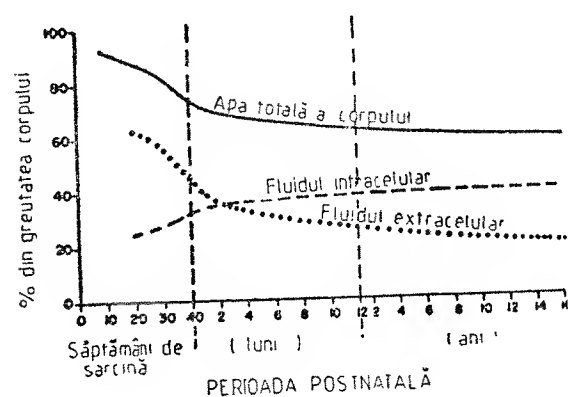


Fig. 443. Valoarea lichidelor intra- și extracelulare, comparativ cu a apei totale la făt și postnatal.

derea acesteia și pe cale cutanată expun nou-născutul la virarea pH-ului spre acidoză și deshidratare. De altfel, metabolismul nou-născutului este de aproximativ două ori mai mare decât al adultului, în funcție de greutatea corporală, având o tendință la acidoză datorită imperfecțiunii sistemelor biologice și chimice de tamponare a excesului acid rezultat din oxidațiile celulare.

**Rinichiul** — principalul organ implicat în eliminarea ionilor de hidrogen din organism, este încă imperfect la naștere și abia la sfârșitul primei luni de viață extrauterină își capătă unele performanțe funcționale. De aceea osmolaritatea urinei nou-născutului este atât de mică, lipsind capacitatea de concentrare a tubilor uriniferi. Față de osmolaritatea plasmei, urina nou-născutului este concentrată doar de 1,5 ori față de 4 ori la adult.

La naștere, organismul conține apă într-un procentaj de peste 70%, comparativ cu adultul, la care apa reprezintă doar 58% din greutatea corporală (fig. 443).

Față de adult, la care predomină apa în spațiul intracelular, la nou-născut este evident sectorul extracelular și, pe măsura creșterii celulelor, raportul se inversează.

Sodiul total și clorurile sunt mai crescute la nou-născut ca la adult, comparativ cu greutatea corporală, dar potasiul, magneziul și fosfații sunt mai reduși.

**Respirația** în timpul vieții fetale practic nu se manifestă, deși către sfârșitul lunii a treia de gestație mișcările respiratorii se pun în evidență, fiind determinate fie de unii stimuli tactili, fie de asfixie. Aceste mișcări respiratorii sunt totuși inhibitate de prezența la nivelul alveolelor a unei anumite secreții, cât și de compoziția chimică a plasmei, care nu constituie încă un factor stimulator pentru centrul bulbari. În acest mod se

evită pătrunderea la nivelul plămânului fetal a unei cantități de lichid amniotic și meconiu rezultat din secrețiile gastro-intestinale ale acestuia.

După ligaturarea cordonului ombilical, placenta nu mai asigură oxigenarea nou-născutului și eliminarea  $\text{CO}_2$  rezultat în organismul acestuia din metabolismul tisular. Ca urmare, în sângele nou-născutului se acumulează  $\text{CO}_2$ , care va constitui factor de stimulare a centrului inspirator bulbar, cu declanșarea primei respirații. La acest fapt mai contribuie excitațiile transmise centrului bulbar și de la exteroceptorii cutanați, prin manevrarea nou-născutului de către personalul medical, cât și de temperatura mediului ambiant, care este inferioară celei intrauterine.

Dacă prima respirație nu apare, hipoxia și hipercapnia care devin tot mai pronunțate vor constitui stimuli suplimentari pentru centrul respirator, ducând la apariția primului inspir. Sunt situații în care este deprimat centrul respirator bulbar al nou-născutului de către o doză prea mare de anestezic administrată gravidei în momentul nașterii, ceea ce întârzie apariția mișcărilor respiratorii, ca și în cazul prelungirii timpului de expulzie fetală, când se instalează un grad pronunțat de hipoxie. Diverse grade de hemoragii cerebrale posttraumatism obstetrical pot afecta, de asemenea, funcția centrilor respiratori din bulb.

Rezistența la hipoxie este mult mai mare la nou-născut decât la adult. Insuficiența respiratorie produsă de blocarea respirației timp de 4—5 minute la adult poate produce moarte, în timp ce nou-născutul rezistă la hipoxie 15 minute.

După naștere, dacă timp de 10 minute nu s-a inițiat respirația, pot apărea modificări funcționale la nivelul diverselor regiuni cerebrale (talamus, coliculi cvadrigemeni inferiori, nucleei motori corticali și medulari), cu repercusiuni funcționale grave pentru viața nou-născutului.

La naștere, alveolele pulmonare sunt lipite datorită prezenței la nivelul lor a unui strat de lipide, cu o tensiune mare superficială, încât, pentru a deschide alveolele pulmonare, este necesar să acționeze o presiune negativă de aproximativ 25 mmHg.

Surfactantul secretat din lunile 1 — a 3-a de gestație, de către anumite celule ale epitelului alveolar, are proprietatea să reducă tensiunea superficială a lichidului alveolar și să permită deschiderea alveolelor. De altfel, pe tot parcursul vieții, surfactantul menține alveolele uscate și deschise, iar insuficiența secretorie a acestei lipoproteine produce colapsul pulmonar și imposibilitatea expansiunii plămânilor.

Surfactantul — în strat monomolecular — se găsește interpus între aerul alveolar și stratul de lichid din alveole, realizând o tensiune superficială cu o valoare mult mai mică decât dacă ar exista în contact aer-apă. La imaturi, secreția surfactantului este mult redusă, ceea ce explică decesul frecvent al acestora, imediat după naștere, prin insuficiență respiratorie.

Prima respirație realizează în spațiul intrapleural o presiune negativă de 50 mmHg, ca urmare a unui travaliu efectuat de musculatura inspiratorie. Plămânii nu se destind decât la o presiune negativă de 39 mmHg, iar, la —50 mmHg, în plămân intră aproximativ 40 ml aer.



În expir se realizează o presiune pozitivă, probabil dată de rezistența vâscoasă a lichidului bronșioar. În următoarele 40 de minute după naștere, respirațiile se normalizează, având o frecvență de 38—40/min și un volum curent de 15—16 ml. În acest fel se realizează un debit ventilator de 640 ml/min, mai mare de două ori, în funcție de greutatea corporală, decât la adult, în timp ce capacitatea funcțională reziduală a nou-născutului are o valoare doar la jumătate față de a adultului.

Datorită lumenului redus al căilor respiratorii, rezistența la flux este mare la nou-născut, iar complianța pulmonară — care exprimă raportul dintre volum și presiunea pulmonară — este scăzută (la adult, complianța are valoarea de 0,13 l pentru presiunea de 1 cm apă); când presiunea alveolară crește cu 1 cm apă, plămânii vor primi 130 ml aer.

Tractul gastro-intestinal prezintă, de asemenea, unele particularități la făt și nou-născut față de copilul mare sau adult. Încă din a 9-a săptămână de gestație, sunt puse în evidență vilozițiile intestinale, mai întâi dispartate, iar după a 14-a săptămână se găsesc pe tot intestinul subțire. Din a 10-a, a 12-a săptămână sunt evidențiate și criptele lui Lieberkühn. Microviliile de pe enterocite apar după a 8-a, a 10-a săptămână, denotând potența absorbantă a acestora. În aceeași perioadă, în colon apar plexurile Meissner și Auerbach, iar, după 6 luni, distribuția normală a celulelor ganglionare este o realitate. Către sfârșitul gestației, fătul va ingera aproximativ 500 ml pe zi de lichid amniotic, ceea ce probabil are rol stimulant asupra dezvoltării activității enzimelor digestive.

Fenomenele motorii digestive au fost mai puțin studiate atât la făt, cât și la nou-născut. Se știe că deglutiția se manifestă din a 16-a, a 17-a săptămână, și că fătul ingurgitează 2—7 ml de lichid amniotic în 24 de ore începând de la această vârstă, cantitate care va crește progresiv, pe măsura dezvoltării sarcinii, ajungând la 500 ml pe zi imediat înaintea nașterii.

În lichidul amniotic, fătul elimină și meconiul rezultat din secrețiile proprii ale celulelor tractului digestiv, cât și din resturile neabsorbite ale lichidului amniotic ingerat. Hipoxia intensifică procesul de formare a meconiului.

La prematuri, reflexul deglutiției este mai puțin evident și, de aceea, pentru nutriția lor se utilizează gavajul. Abia după a 34-a săptămână de gestație suptul și deglutiția sunt perfectate, iar, în cazul unei neconcordanțe între aceste două acte motorii, asociată cu apnee, poate apărea refluxul gastro-esofagian, cu inundarea căilor respiratorii și asfixie.

Din a 12-a — a 14-a săptămână, se pune în evidență activitatea dizaharidazelor, care se perfectează progresiv spre a 24-a săptămână de gestație. După 30 de săptămâni s-a constatat și activitatea lactazei, care devine tot mai evidentă postnatal; nou-născuții care nu conțin această enzimă în sucurile digestive prezintă intoleranță la lactoză.

După a 16-a săptămână în lichidul amniotic s-a pus în evidență și amilaza pancreatică, deși activitatea acestei enzime crește după a 22-a săptămână de viață intrauterină. Amilaza pancreatică nu este prea activă

nici după naștere, motiv pentru care nou-născutul nu poate absorbi decât dizaharidele pe care le ingeră ca atare sau ca monozaharide.

Fenomenul de absorbție la nivelul intestinului fetal și al nou-născutului se manifestă, de asemenea, diferențiat față de adult, ținând cont de prezența unor imaturități funcționale.

Astfel, glucoza se absoarbe într-un procentaj mic. După vârsta de 1 an, transportul maxim de glucoză la nivelul intestinului subțire este de 5,8 mmol, în timp ce la adult are valoarea de 20 mmol sau chiar mai mult. La imaturi se constată o malabsorbție a hidrocarbonatelor, explicând deficitul de substrat energetic al acestora. Absorbția proteinelor se realizează la făt probabil fără ca acestea să fie degradate, prin procesul de pinocitoză, iar aminoacizii sunt transportați ca atare — probabil prin procese active, ca și la adult. Nou-născutul este capabil să-si sintetizeze proteine, astfel încât, cu o dietă adecvată, mai mult de 90% din aminoacizii ingerați vor fi utilizați pentru edificarea proteinelor proprii.

Peptidazele pancreatice și intestinale sunt adecvate pentru digestia nou-născutului, având a activitate mult mai slabă la imaturi.

Începând din a 12-a săptămână de gestație, lipidele sunt absorbite prin mucoasa intestinală a fătului, punându-se în evidență lipaza din a 16-a, a 18-a săptămână, cu o activitate maximă după săptămâna a 28-a. După naștere, activitatea lipazică crește progresiv până în jurul vârstei de 9 luni, permițând o bună degradare a lipidelor ingerate de către nou-născut și o bună absorbție. Se cunosc mai puține date despre lipaza linguală formată în zona bazei limbii, care ajută în mare măsură la digestia grăsimilor de către nou-născut.

La prematur, absorbția lipidelor în intestin este redusă, pentru că la aceștia și sinteza sărurilor biliare este scăzută. Sărurile biliare la nou-născut se găsesc în cantitate suficientă pentru a favoriza absorbția grăsimilor în prealabil emulsionate. Steroizii și fenobarbitalul administrat în cantități mari la gravidă vor crește concentrația sărurilor biliare la copil.

Funcțiile ficatului sunt încă imperfecte la nou-născut. Incapacitatea metabolică a ficatului este relevată de o hipoproteinemie (1 g/dl) și hipoglicemie (30—40 mg/dl) evidentă. Sinteza de glicogen în ficat se pune în evidență începând cu a 9-a săptămână de gestație, iar funcția glicogenopexică a ficatului apare spre a 40-a săptămână. După naștere se eliberează 90% din glicogenul hepatic al nou-născutului, pentru a face față nevoilor energetice în lipsa glucozei de la mamă, în urma ligaturării cordonului ombilical.

Refacerea depozitului de glicogen hepatic se realizează abia în a 2-a săptămână de viață extrauterină, cu condiția unui aport exogen suficient în hidrocarbonate.

Sinteza glucidelor din glicerolul din lipide și din proteine (gluconeogeneza) la nivel hepatic se realizează într-o proporție mică la nou-născut, explicând hipoglicemia. Capacitatea celulei hepatice de a conjuga bilirubina cu acidul glucuronic este redusă, motiv pentru care bilirubina va fi eliminată în cantități prea mari în primele zile după naștere.

Deficiența ficatului în sinteza factorilor coagulării sângelui este evidențiată la nou-născut prin apariția riscului microhemoragiilor post-natale.

Dacă mucoasa intestinală este alterată morfologic și funcțional, bacteriile, virusurile, endo- și exotoxinele ajunse în tractul digestiv al nou-născutului pot trece în circulația generală, producând diverse îmbolnăviri.

Laptele matern conține nu numai anticorpi, dar și leucocite și o serie întreagă de alte substanțe care vor interfera cu flora bacteriană ce colonizează intestinul nou-născutului, prevenind pătrunderea antigenelor în organism.

Metabolismul bazal al nou-născutului este mai crescut de două ori față de adult, ceea ce explică reducerea în greutate cu 5—10% sau cu 20% a acestuia în primele 2—3 zile după naștere.

Suprafața corporală este mult prea mare comparativ cu greutatea nou-născutului, încât și pierderile de căldură vor fi apreciabile. Iată de ce, în primele ore după naștere, se constată o scădere bruscă a temperaturii corporale cu 3—4°C, care apoi revine la valorile inițiale după 7—8 ore, dar suferă mici variații în primele zile de viață extrauterină. Este vorba și despre imperfecțiunea termostatlui nervos hipotalamic la nou-născut, care nu poate încă realiza homeostazia termică. La prematuri, hipotermia este mai pronunțată, motiv pentru care aceștia se mențin în incubatoare cu temperatură constantă pentru că nu-și pot regla singuri temperatura optimă supraviețuirii.

La făt, 70% din energia utilizată pentru dezvoltare este acoperită prin oxidarea glucozei ce provine din organismul matern, 5—20% din sinteza lactatului la nivel placentar și 20% din aportul matern de aminoacizi.

Imediat după naștere, producția calorică este de 35—40 kilocalorii/zi, ceea ce impune o sursă corespunzătoare de materiale energogene aduse prin alăptare, gavare sau pe cale parenterală (intravenoasă). În primele ore după naștere, câtuș respirator scade de la valoarea 1 la 0,7, ceea ce denotă degradarea lipidelor endogene, deoarece glicogenul hepatic este deja metabolizat. Dacă aportul exogen energetic nu este suficient, apar hipoglicemia, acidoza, insuficiența cardio-respiratorie, hipotermia și moartea nou-născutului.

Funcțiile sistemului nervos sunt puse în evidență încă din a 3-a — a 4-a lună de gestație, deși nici după naștere acestea nu sunt perfecte. După primul trimestru de sarcină, reflexele periferice ale fătului sunt prezente, cu o perfectare a lor spre sfârșitul ultimului trimestru. Deși începutul procesului de mielinizare a principalelor tracturi nervoase este pus în evidență încă din primele luni de gestație, mielinizarea completă a tracturilor piramidale se realizează abia după primul an de viață extrauterină, permițând motricitatea voluntară, mersul, controlul cortical al micțiunii și defecației etc.

Imaturitatea funcțională a sistemului nervos este explicată și de imaturitatea anatomică a structurilor nervoase. În primul an de viață,

creierul copilului crește mult, iar în al doilea an aproape că nu-și modifică greutatea, având la începutul celui de al treilea an de viață greutatea creierului adultului. De altfel, în această perioadă s-au închis suturile și fontanelele oaselor capului, încât nu este permisă dezvoltarea în continuare a țesutului cerebral.

Comportamentul copilului în primul an de viață este redat în fig. 444, care arată progresele psiho-motorii ale acestuia în funcție de dezvoltarea anatomică a sistemului nervos central, constituind criterii de apreciere a stării de sănătate.

Aportul insuficient de substanțe proteice atât în dieta gravidei, cât și a copilului după naștere va duce nu numai la un deficit în dezvoltarea somatică, dar și în cea a sistemului nervos central, cu grave tulburări senzoriale și mentale.

În sfera endocrină pot apărea unele modificări care, de cele mai multe ori, reprezintă răspunsul unor tratamente hormonale la femeile gravide sau al unor boli endocrine ale acestora. Dacă hipofiza anterioară a mamei va secreta cantități crescute de tireotrop în timpul sarcinii, copilul se va naște cu un carecarea grad de hipertiroidie sau va manifesta o hipotiroidie temporară dacă mama s-a tratat cu exces de hormoni tiroidieni ori dacă ea prezintă un grad de hipertiroidie.

Copiii nou-născuți din mame diabetice vor prezenta o hipersecreție insulinară, ceea ce le va produce o hipoglicemie până la 20 mg/dl.

Deficiența metabolică a mamei diabetice va induce la făt o dezvoltare necorespunzătoare somatică și nervoasă și un grad înalt de mortalitate intrauterină sau imediat după naștere. Copiii născuți cu semne de hermafroditism sunt proveniți din mame care au primit un tratament cu androgeni în exces sau care au dezvoltat o tumoră secretoare de androgeni în cursul gestației.

Sistemul endocrin la nou-născut este bine dezvoltat comparativ cu rinichiul, ficatul, sistemul nervos central, încât nu se întâlnesc prea des în practica medicală disfuncții endocrine în această perioadă a vieții, decât unele temporare, ce țin de organismul matern.

Necesarul în substanțe minerale și vitamine se asigură la făt de către circulația feto-placentară. Pe parcursul gestației, fătul depozitează în medie 22,5 g de calciu și 13,5 g de fosfor, în special în ultima lună, când aceste elemente sunt absolut necesare pentru creșterea în greutate și pentru osificarea scheletului fetal. Până în luna a 4-a de gestație,

12	merge singur
11	stă în picioare
10	se deplasează sprijinit
9	răspunde adecvat la comenzi
8	înțelege cuvintele rostite
7	deplasare târându-se
6	poziție șezând
5	rostogolire
4	controlul membrelor superioare
3	controlul capului
2	vocalizează
1	zâmbește reflex de suclune

Fig. 444. Manifestările copilului în primul an de viață.

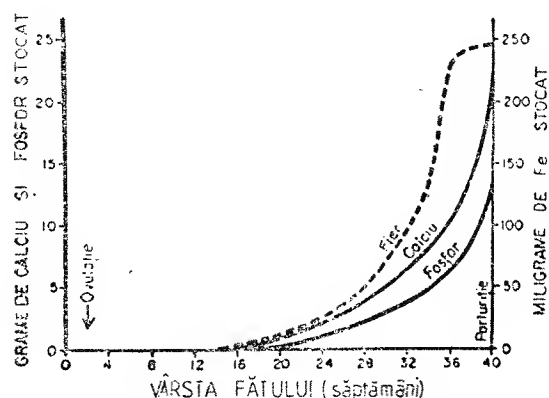


Fig. 445. Stocarea fosforului, calciului și fierului în organismul fetal.

scheletul fătului are doar o structură cartilaginoasă, după care urmează impregnarea cu săruri de calciu și apariția țesutului osos dur.

Lactația va asigura în continuare un aport suficient și necesar definitiv procesului de osificare a nou-născutului.

Vitamina D nu interesează prea mult creșterea în greutate a fătului, dar este absolut necesară în organismul matern pentru absorbția calciului la nivelul tractului său gastro-intestinal. Această vitamină trece din circulația mamei în cea a fătului și se poate depozita în ficat, de unde va fi utilizată în perioada de nou-născut. Finalizarea osificării necesită după naștere un aport crescut de calciu, furnizat de către laptele matern, dar, pentru a se absorbi în intestin, calciul are nevoie de prezența vitaminei D. Deficitul în această vitamină produce la copil rahitismul, mai evident la prematuri.

Față de calciu și fosfor, fierul este mai repede fixat în organismul fetal (fig. 445) începând cu a 3-a săptămână de gestație, când este absolut necesar sintezei de hemoglobină. Endometrul progestativ fixează, de asemenea, o anumită cantitate de fier, pe care o va ceda celulelor trofoblastului în vederea realizării la făt a eritropoiezei. Restul fierului provenit de la mamă se va fixa în ficat ca depozit (aproximativ 1/3), de unde va fi livrat postnatal în procesul de sinteză continuă a hemoglobinei, pe parcursul următoarelor 4—6 luni de viață, fiind suficient chiar în condițiile în care nou-născutul nu ar primi deloc fier prin alimentație.

În situația în care dieta mamei pe parcursul gestației nu i-a asigurat un aport suficient de fier și, deci, fătul și nou-născutul nu dispun de acest element în depozitul hepatic, în următoarele 2—3 luni de la naștere se instalează o anemie severă.

Ca și la adult, prezența vitaminelor în organismul fetal și al nou-născutului este obligatorie, deoarece, jucând rol de biocatalizatori, vitaminele vor favoriza și vor accelera unele procese metabolice („aminele vieții”).

Complexul vitaminelor B este necesar proceselor oxido-reductoare atât de intense la făt și nou-născut, în special vitamina B<sub>12</sub> și acidul folic, care favorizează creșterea organismului și în special hematopoieza.

Vitamina C condiționează formarea țesuturilor fibroase din organism și ajută la profigurarea matricei cartilaginoase și apoi osoase a viitorului os. Țesuturile fetale nu depozitează vitamina C, ceea ce impune și la făt și la nou-născut un aport zilnic în această vitamină. Laptele matern va asigura nou-născutului cantitatea necesară de vitamină C pentru procesele oxido-reductoare ale organismului, cât și pentru sinteza structurilor intercelulare, alături de aportul în dietă al acidului ascorbic din sucul de citrice după a 3-a săptămână de viață extraterină.

Vitamina E este necesară dezvoltării și segmentării oului, deficitul său producând avortul spontan.

Vitamina K ajunsă din circulația maternă la făt va favoriza sinteza protrombinei și a factorului VII al coagulării sângelui la nivelul ficatului fetal. Deficitul de vitamină K realizează la făt și la nou-născut microhemoragii în diferite proporții, favorizate de traumatismul obstetrical. Abia după prima săptămână de viață extraterină, când se formează flora microbiană în colonul nou-născutului, se inițiază procesul sintezei vitaminei K, în prezența căreia ficatul realizează sintezele amintite.

Ficatul poate fi considerat un fel de „grefă străină”, din punct de vedere genetic, în organismul mamei. Fătul și placenta conțin antigene de histocompatibilitate de origine paternă, total străine pentru organismul mamei, care se poate apăra imunologic.

Celulele sinciului trofoblastic sunt blocate în reacția lor antigenică prin prezența la nivelul lor a unei substanțe ce conține sialomucină, care le acoperă. Această substanță nu permite reacția imunologică între celulele fetale și limfocitele materne.

În cursul sarcinii, *reactivitatea imunologică maternă* scade, dovedită prin faptul că timusul involuează, iar rezistența mamei față de unele infecții este mai redusă. Cercetările *in vitro* au pus în evidență proprietăți imunosupresive ale gonadotrofinei coriale și ale somatomotrofinei coriale. Se aduce, de asemenea, în discuție prezența unor anticorpi blocați ce apar în cursul sarcinii și care produc la mamă o hiporeactivitate imunologică.

În situația în care limfocitele materne nu sunt inhibitate de către acești anticorpi și trec prin placenta, ar trebui să realizeze un impact imunologic în organismul fătului, mai ales că placenta nu este total impermeabilă față de celulele din sângele mamei. Se cunosc date care atestă faptul că prin placenta trec și celulele fătului către mamă și ale mamei către făt, bineînțeles, în procentaj redus.

Nu apare reacție imunitară în organismul fătului, presupunându-se că secreția de către placenta a unei alfa-sialoglicoproteine (fetuina) are rol imunosupresor la făt și este prezentă în circulația acestuia și după naștere, blocând răspunsul imunologic fetal.

Cercetări mai recente arată că, începând cu săptămânile a 9-a—12-a de viață intrauterină, celulele hepatice fetale reacționează totuși

la antigene străine. Important este faptul că fătul se naște cu o putere imunitară umorală provenită de la mamă, care-l protejează de agresiunile antigenice în primele 5—6 luni de viață extrauterină.

Folosind markeri genetici, s-a putut demonstra că IgG din sângele cordonului ombilical provine de la mamă și că în primele luni de sarcină pasajul acestei imunoglobuline de la mamă la făt este mult mai lent decât spre sfârșitul gestației. Imunoglobulinele M se găsesc în cantități foarte mici la făt, iar IgA nu s-a pus în evidență. Această imunoglobulină se transmite nou-născutului prin alăptare, apărându-l de infecțiile digestive.

Fătul prezintă o imperfecțiune și a mecanismelor sale nespecifice imunitare. Astfel, puterea opsonocitofagică a serului fetal este mult scăzută față de adult, existând un deficit de IgM, properdină și C<sub>3</sub> din complement.

După 20 de săptămâni de gestație, sistemul imunocompetent poate răspunde la antigenii externi. Deși celulele sistemului limfoid se înmulțesc în a doua parte a gestației, maturarea sistemului imunitar continuă mult timp postnatal, până la pubertate. Dacă concentrația IgG atinge valoarea adultului după un an de viață, cea a IgA va avea această valoare abia după 8—10 ani.

Către sfârșitul primei luni de viață extrauterină, nou-născutul prezintă o reducere la jumătate a concentrației gamma-globulinelor serice — suportul anticorpilor, ceea ce va corespunde unei scăderi evidente a apărării imunitare, concentrație care va reveni la normal abia după 6—20 de luni de viață extrauterină.

Anticorpii proveniți de la mamă, fie prin circulația feto-placentară, fie prin colostru sau laptele matern, vor proteja nou-născutul în primele 6 luni de viață față de o serie de infecții grave, cum ar fi poliomielita, difteria, variola.

Reacția alergică la nou-născut se întâlnește foarte rar. După perioada de nou-născut, odată cu maturizarea capacității de sinteză a anticorpilor, pot apărea la copii reacții alergice, ca eczeme, diverse manifestări gastro-intestinale etc.

#### 15.4. NAȘTEREA

Realizarea expulziei produsului de concepție este posibilă dacă există o concordanță fiziologică între mai mulți factori ce țin de organismul matern, de placentă și de făt.

##### 15.4.1. FACTORI DE DECLANSARE ȘI ÎNTREȚINERE A TRAVALIULUI

**Factorii materni.** Sunt în primul rând de natură uterină, produși de dezvoltarea și creșterea componentelor uterului pe parcursul gestației, înmulțirea aferențelor senzoriale de la sfera uterină spre formațiunile

nervoase superioare, modificări biochimice în deciduă, pe măsura creșterii vârstei sarcinii, traduse prin eliberarea unor cantități mai mari de mediatorii chimici (histamină, catecolamine, kinine) sau de prostaglandine, atât în deciduă, cât și în lichidul amniotic.

Pe parcursul sarcinii, uterul suferă o creștere și o dezvoltare impresionantă, încât de la lungimea de 6—7 cm evoluează până la 30—35 cm și de la o capacitate de 4—5 ml ajunge la cea de 5 000 ml.

Miometrul va suferi un proces de hiperplazie și hipertrofie, atinând în a 4-a lună de gestație grosimea de 2 cm, timp în care se înmulțesc și organitele celulare (mitocondrii, ribozomi, reticul endoplasmatic, aparat Golgi). Spre sfârșitul gestației crește distensibilitatea uterului, al cărui perete se reduce în grosime, fiind doar de 0,5—1 cm, uterul devenind un organ sferoid.

În componența miometrului se găsesc în părți egale fibre musculare propriu-zise și țesut conjunctiv cu fibre colagene și elastice, pe baza cărora se va dezvolta uterul pe parcursul gestației și nu va opune o rezistență parietală față de presiune, dar asigurând echilibru în irigația materno-placentară.

Fibrele musculare miometrice se dezvoltă mult pe parcursul sarcinii. De la lungimea de 50—90 μm ajung la cea de 800 μm, și de la o grosime de 3—4 μm la cea de 10 μm, ducând implicit la acumularea proteinelor contractile și a materialului energogen necesar contracției. Pe măsura dezvoltării celulelor miometriale, crește mult și suprafața lor, cu înmulțirea și a receptorilor membranari față de histamină, adrenalina și noradrenalina, bradikinină, ocitocină, cu mari implicații în procesul nașterii.

La nivelul regiunii istmico-cervicale predomină fibrele conjunctive și elastice, fibrele musculare fiind în proporție doar de 10%, ceea ce explică distensibilitatea mare a acestei zone în momentul travaliului.

Administrarea la șoarece de estrogeni și relaxină a arătat o reducere a consistenței colului uterin, prin creșterea conținutului în apă a sectorului extracelular, ceea ce dovedește rolul hormonilor placentari în modificările țesutului conjunctivo-elastic al colului și segmentului uterin atât în cursul sarcinii cât și al nașterii. În perioada de dilatație a acestei zone au fost puse în evidență la microscopul electronic tasări și îngustări ale fibrelor colagene și elastice datorită activării collagenazelor și a proteazelor de la acest nivel, iar în substanța fundamentală s-a constatat o acumulare de hidroxiprolină, tirozină și fenilalanină.

Astfel, în cursul sarcinii și parturii între corpul și colul uterin sunt manifeste nu numai deosebiri morfologice, dar și biochimice, care vor explica diferența de comportament a acestor zone în perioada de contracție și de relaxare.

**Factorii extrauterini,** implicați în mecanismul nașterii, includ modificările organismului matern și ale relației mamă-placentă, aspecte ale îmbătrânirii placentei și ale deficitului său nutrițional, modificări ale toleranței imunologice placentare, diverși factori neuro-endocrini etc.

*Factorii fetalii* prezintă o deosebită importanță în declanșarea travaliului. Este vorba despre o serie de secreții hormonale crescute la făt, în special în ultimul trimestru, cum este cazul TSH și ACTH.

Corticotropul hipofizar, cât și secreția corticoizilor ar explica dezvoltarea funcțiilor plămânului sau ale altor organe în vederea adaptării la viața extrauterină, cât și răspunsul fătului la efortul de expulzie.

Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal pare să aibă un rol deosebit în declanșarea nașterii la specia umană, mai ales că nivelul plasmatic al corticoizilor este mult ridicat înainte și în timpul travaliului, nașterea putându-se declanșa și prin injectarea în lichidul amniotic de corticosteroidi; imaturii prezintă, de asemenea, o dezvoltare evidentă a glandelor corticosuprenale.

Dacă în momentul nașterii se dozează în sângele cordonului ombilical ocitocina și vasopresina, acești doi hormoni se vor găsi în concentrație mult mai mare în sângele fetal, decât în cel recoltat de la mamă. Acest fapt dovedește că în procesul nașterii participă în special ocitocina fetală și mai puțin cea de proveniență maternă, eliberată ca răspuns la hipoxia care se instalează în organismul fătului în perioada de expulzie.

*Factorii placentari.* Placenta — ca organ tranzitoriu — cu o importanță deosebită respiratorie, nutritivă, endocrină și excretorie pentru făt, va interveni activ și în procesul nașterii.

Funcția endocrină a placentei are o semnificație aparte, tradusă prin posibilitatea sintezei unor hormoni proteici și sterolici, așa cum am văzut. Din ultima categorie amintim estrogenii și progesteronul, al căror raport se inversează spre sfârșitul sarcinii față de faza inițială.

Creșterea sintezei de progesteron va determina reducerea excitabilității miometrului și apariția relaxării uterului, prin intensificarea activității beta-receptorilor adrenergici, fenomen întâlnit până în faza de prenaștere.

În momentul declanșării travaliului se inversează raportul secretor estrogeni-progesteron, crescând secreția estrogenilor și diminuându-se cea a progesteronului. În acest fel, estrogenii vor stimula alfa-receptorii adrenergici, care vor produce creșterea excitabilității și contractilității miometrului. Acești hormoni placentari influențează și permeabilitatea membranelor față de ioni, realizând depolarizarea sau hiperpolarizarea acestuia. Progesteronul placentar în concentrație normală are efect hiperpolarizant, eu reducerea concentrației  $K^+$  intracelular și scăderea potențialului de membrană până la valoarea de  $-60$  mV, în special în zona de inserție a placentei.

Blocând transporturile active transmembranare, prin blocarea ATP-azei, se reduce și fenomenul de euplare a excitației cu contractia, în-cât progesteronul realizează liniștea uterină.

Concentrația progesteronului în timpul gestației este mare, atât în spațiul intracelular, cât și în cel extracelular, deoarece placenta la termen secretă progesteron într-o concentrație medie de  $250$  mg/24 h.

În timp ce progesteronul reduce excitabilitatea și contractilitatea miometrului, prin acțiunea asupra unor receptori specifici, estrogenii

secretăți de placenta, în special spre sfârșitul ultimului trimestru, vor stimula contractia uterină, producând o creștere a concentrației de noradrenalină și acetilcolină, care vor activa pompele active ionice, ducând la apariția unui potențial de acțiune propagabil, declanșator de contractii.

În declanșarea nașterii intervin, deci, în deplină unitate atât factorii placentari și fetalii, cât și cei materni, care vor acționa asupra miometrului pregătit morfologic și funcțional de către secrețiile endocrine din perioada gestației și a travaliului.

O serie de autori au încercat să explice nașterea prin intervenția ocitocinei, aducându-se în discuție o serie de fapte experimentale care susțin ipoteze, dar și fapte care o infirmă. Pe măsura creșterii sarcinii, uterul gravid devine tot mai receptiv la ocitocină, iar nașterea poate fi declanșată și prin administrarea exogenă de ocitocină; dar este, de asemenea, real și faptul că blocarea eliberării factorilor retrohipofizari nu afectează evident contractia miometrului.

Studii radioimunologice recente au pus în evidență faptul că în cursul travaliului nu apar modificări semnificative ale concentrației ocitocinei în sânge și urina parturientei, după cum femeile cu diabet insipid pot naște în condiții normale, deși eliberarea hormonilor retrohipofizari este total insuficientă.

Ocitocina de origine fetală își adaugă efectul celei de origine maternă în vederea realizării unei contractii eficiente uterine; spre sfârșitul sarcinii s-a pus, de asemenea, în evidență și o reducere marcată a activității ocitocinazei — enzimă ce degradează ocitocina.

În ultima vreme se aduce în discuție intervenția prostaglandinelor în procesul nașterii, ținând cont de faptul că, prenatal și în cursul travaliului, crește mult concentrația prostaglandinelor  $F_2$  alfa,  $E_1$  și  $E_2$  în decidu și în lichidul amniotic. Se consideră că estrogenii stimulează sinteza de ARNm, esențial în producerea PG sintetazei la nivelul endometrului. Atât prostaglandinele, cât și ocitocina acționează specific asupra receptorilor endometriali, stimulând intrarea ionilor de calciu în celulă și declanșarea contractiei miometrului (fig. 446).

Produsele medicamentoase cu rol antiinflamator, de tipul indometacinei, care scad sinteza de prostaglandine prin blocarea ciclooxigenazei, reduc contractilitatea uterină și prelungesc nașterea.

Reducerea activității unor enzime de inactivare a 5-HT și noradrenalinei, cum este monoaminoxidaza, ar favoriza inițierea contractiei uterine din timpul travaliului, la care se adaugă și efectul ocitocinei.

Important este și faptul că spre sfârșitul gestației placenta suferă un proces de îmbătrânire, iar din săptămâna a 38-a de gestație crește mult titrul anticorpilor antitrofoblastici, denotând pierderea capacității secretorii a placentei și a toleranței imune.

Constatările amintite scot în evidență faptul că la declanșarea nașterii participă factori hormonal de origine maternă, placentară și fetală și că axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal al fătului se activează spre sfârșitul gestației, eliberând însemnate cantități de vasopresină și

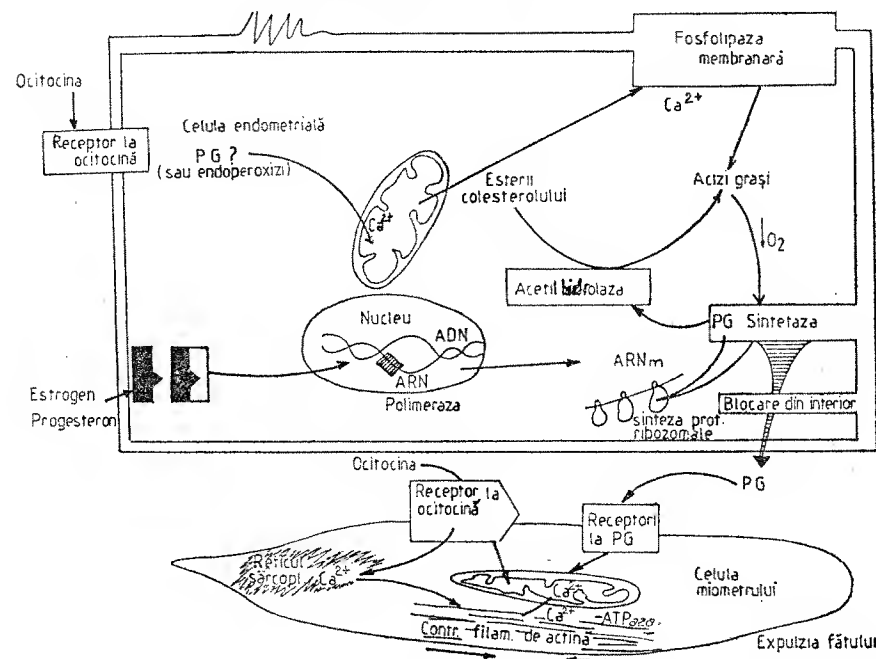


Fig. 446. Stimularea pătrunderii  $Ca^{2+}$  în miometru de către prostaglandine și oxitocină, în vederea declanșării contracției.

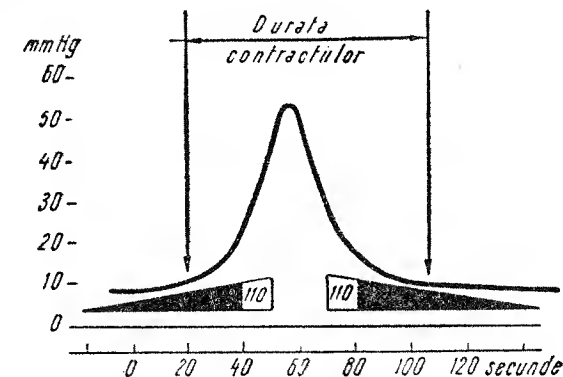
oxitocină, alături de corticoizi, care realizează contracția pe un uter cu miometru bine pregătit din punct de vedere biochimic și bioelectric încă din cursul gestației. Dezechilibrul acestor trei mari categorii de factori, care se completează unul pe altul, duce la apariția aspectelor anormale ale procesului de gestație și naștere.

Miometru este considerat a avea automatism propriu pe baza prezenței a doi centri comandanți (*pace-maker*), localizați bilateral în regiunea de origine a trompelor uterine, cu o activitate mai mare a celui din dreapta.

Depolarizarea inițială în regiunea *pace-maker*-ilor se propagă din aproape în aproape în întreaga masă uterină, realizând un răspuns contractil, a cărui viteză de propagare este de 1–2 cm/s, astfel încât în 10–20 de secunde tot miometru este în stare de contracție (fig. 447).

În momentul travaliului, unele zone uterine sunt în contracție, altele în relaxare, existând permanent o activitate sincronizată a acestora. Este evident faptul că propagarea unei contracții se face din zona fundică a uterului spre col, că intensitatea contracției se reduce dinspre zona

Fig. 447. Răspunsul contractil al uterului la naștere.



fundică către colul uterin și că durata contracției este mai mare în zona fundică decât în cea a colului.

Cercetări moderne de electrofiziologie (electromiografie, înregistrarea variațiilor de presiune intraamniotică, presiune miometrială, studii de histochimie) au pus în evidență faptul că în desfășurarea travaliului este vorba despre un proces de autorreglare miogenă, deoarece există mari variații ale caracteristicilor contracțiilor în diferite etape ale travaliului, explicate și prin unitatea funcțională corp uterin-zonă cervicală-segment.

Din punct de vedere funcțional, se consideră că miometru conține un fel de unități contractile care într-un anumit moment se află în contracție, altele în fază de relaxare, altele în fază de recrutare a stimulului etc. Pe măsura avansării vârstei produsului de concepție crește numărul unităților active, iar când se declanșează nașterea crește numărul unităților în stare de recrutare, capabile să realizeze atât o frecvență, cât și o amplitudine mai mare a contracției uterului. În zonele coarnelor uterine, unde se găsesc *pace-maker*-ii, sunt prezente mai multe unități active care intră în acțiune sincron și constituie locul de unde contracția pleacă spre col.

Oxitocina reduce perioada refractară a unităților miometrice, crescând numărul celor ce sunt în stare de recrutare a stimulului, în timp ce substanțele beta-stimulante mențin sincronizarea unităților active.

La nivelul uterului în travaliu se succedă mai multe fenomene, și anume: contracția, propagarea contracției și relaxarea, explicând comportamentul diferențiat al diverselor zone uterine în travaliu. Din acest motiv, punja amniotică, fiind un sistem hidrolic, va ajuta la transmiterea efectului contracției uterine spre structurile cervicale, având și rol de adevărat piston, atâta vreme cât membranele sunt întregi.

În cursul travaliului cresc progresiv amplitudinea și durata contracției uterine, cu scăderea rezistenței zonci cervicale, lichidul amniotic repartizând uniform contracția pe întreaga masă a miometrului.



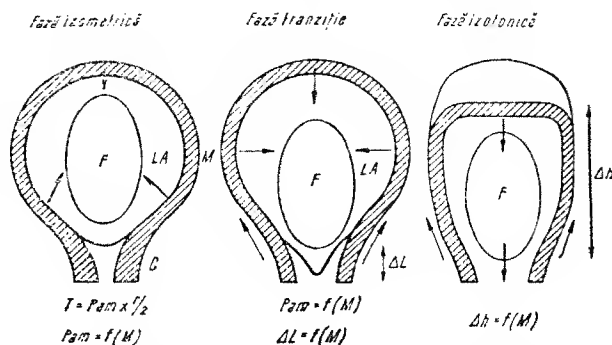


Fig. 448. Aspectul uterului în timpul travaliului. F, fătul. LA, lichidul amniotic. C, cervixul. M, musculatura uterină.  $\Delta h$ , gradul de dilatație.  $\Delta L$ , diferența de presiune intrauterină. T, presiunea intrauterină în faza izometrică. Pam, presiunile intrauterine în faza de tranziție și faza izotonică.

Ca în întreaga musculatură netedă în care plasticitatea este caracteristică, și, prin urmare, distensia sau retracția nu modifică presiunea din pereții organului, și la nivelul uterului ruperea membranelor va crea retracția miometrului, dar forța contractilă rămâne aceeași. Toată forța contractilă a uterului se va dirija spre zona segmentului cervical în momentul ajungerii fătului în strâmtoarea superioară a bazinului, iar, pe măsura pătrunderii acestuia în zona intrapelvină, zona fundică se va contracta aproape tonic.

Ruperea prematură a membranelor va duce la o repartitie inegală a forței contractile asupra fătului, la dilatația mai rapidă a colului, dar și la pierderea unei părți din forța contractilă, care se va manifesta nu numai longitudinal pe făt, ci și centrifug, realizând tulburări de irigare deciduală. Ruperea membranelor va realiza nu numai contracția izometrică și izotonică a miometrului, dar și eliberarea unei cantități mai mari de ocitocină, cu punct de plecare reflex, reprezentat de zona destinsă a colului.

Repartiția forțelor contractile miometriale în diverse faze ale travaliului este diferită ca mărime și ca sens, deoarece uterul are o structură heterogenă din punct de vedere histologic, după cum și diferențele de tensiune dintre un câmp situat în zona corpului uterin și altul din zona cervico-istmică sunt foarte mari (fig. 448).

Procesului de expulzie a fătului i se opune doar rezistența elastică a zonei cervicale, care se va dilata în ultimă instanță prin suprapunerea atât a presiunii realizate de membrane, cât și a greutății fătului.

Pentru realizarea nașterii, miometrul trebuie deci să se contracte, dar și între contracții trebuie să prezinte o anumită stare de *tonus*, ce corespunde la un minimum de presiune exercitată pe conținut. Valoarea tonusului miometrului diferă în funcție de integritatea membranelor și

de gradul de dilatație a zonei cervicale. Dacă la declanșarea contracțiilor de naștere tonusul uterin este doar de 3,87 mmHg, atunci când dilatația colului atinge 7 cm tonusul va avea o valoare medie de 14 mmHg.

Un alt parametru al contracției miometriale este *amplitudinea contractilă*, exprimată de diferența, în mmHg, dintre presiunea maximă a lichidului amniotic și valoarea tonusului. Amplitudinea contracției crește progresiv spre finalizarea procesului nașterii, având o valoare medie de 26 mmHg la inițierea travaliului și de 50 mmHg când dilatația colului depășește 7 cm.

În momentul în care se declanșează nașterea, frecvența contracțiilor este redusă — aproximativ 2—3 contracții în 10 minute, iar, spre sfârșitul travaliului, în aceeași perioadă de timp pot fi 5—6 contracții. Practica medicală a demonstrat existența unui paralelism între frecvența și amplitudinea contracțiilor, în special în a doua parte a dilatației colului uterin, când diametrul acestuia depășește 5 cm.

După expulzia produsului de concepție se elimină și placenta, datorită continuării contracțiilor miometrului și după perioada nașterii propriu-zise. Valoarea presiunii intrauterine poate să atingă în acest timp 150 mmHg, ducând, prin contracția și retracția miometrului, la apariția unui hematom retroplacentar (100 ml sânge), datorită reducerii suprafeței de inserție a placentei și ruperii vaselor prin desprinderea unor zone placentare.

Eliminarea placentei se realizează după aproximativ 45 de minute de la expulzia fătului, cu o pierdere de sânge de aproximativ 400 ml, din care 100 ml aparțin hematomului retroplacentar, iar 300 ml vaselor uterine.

Retracția progresivă a miometrului alături de intervenția factorilor coagulării realizează hemostaza fiziologică.

#### 15.4.2. MODIFICARI ALE FLUXULUI SANGUIN UTERO-PLACENTAR ȘI ALE PLACENTEI ÎN TRAVALIU

În cursul travaliului este modificat fluxul sanguin al uterului, majoritatea autorilor demonstrând prin metode moderne (injectări intraplacentare de Xe radioactiv, fluxmetria prin dispersie calorică, debitmetrie cu izotopi radioactivi etc.) o reducere a acestuia în timpul maximului contracțiilor și al începutului fazei de decontractie.

Important este că faza de contracție miometrică reduce circulația venoasă, deși în momentul inițierii sale se trimite în venele utero-pelvine o cantitate de aproximativ 300 ml sânge.

Când presiunea de contracție depășește 50—60 mmHg, fluxul sanguin al miometrului și cel utero-placentar se reduc cu peste 50% sau se pot suprima complet, față de relaxare, când refluxul venos crește. Sunt situații în care, datorită contracției prea puternice a uterului, crește mult presiunea sângelui interviloșitar, constituind o cauză serioasă de hipoxie fetală și posibilă decolare precoce a placentei.

În faza de expulzie, hemodinamica feto-placentară este cel mai mult afectată prin blocarea totală a circulației din spațiile intervilozitare. Administrarea de beta-stimulante crește debitul sanguin intervilozitar, favorizând circulația feto-placentară, ceea ce explică rolul receptorilor beta-adrenergici în hemodinamica feto-placentară și ca elemente miorelaxante.

În iminențele de avort se obțin bune rezultate utilizând perfuziile cu beta-stimulante, putându-se prelungi gestația cu 1—2 luni, ca urmare a îmbunătățirii circulației feto-placentare și, în general, a fluxului uterin.

Placenta suferă un proces de dezvoltare morfologică și funcțională sub acțiunea factorilor endocriini materni, îndeplinind rol nutritiv, respirator, excretor, endocrin etc. pentru făt. Începând cu a 5-a lună de gestație, placenta suferă un proces de involuție, de îmbătrânire, deși se consideră că are un maximum metabolic și funcțional în jurul celei de a 36-a săptămâni de gestație. La această vârstă a sarcinii, transportul activ al  $\text{Na}^+$  marcat este maxim, iar sinteza corionică a ADN este, de asemenea, maximă. Spre sfârșitul sarcinii, odată cu scăderea procesului de creștere fetală, schimburile placentare se reduc. Procesele degenerative placentare se manifestă după a 35-a săptămână de gestație, prin îngustarea și degenerarea vilozităților terminale, hipoplazie sincițială, edem sincițial, tromboză și necroză. În cazul sarcinilor multiple sau al gravidelor hipertensive înainte de sarcină, fluxul sanguin utero-placentar scade mai evident, astfel încât și aspectul microscopic descris este mai marcat.

Insuficiența circulatorie feto-placentară explică un procentaj de peste 30% al deceselor prenatale și de peste 60% al sechelelor postnatale.

Dacă fluxul sanguin intervilozitar este de 600 ml/min în placenta normală, modificările hemodinamice degenerative realizate de depunerea de fibrinoid, ateromatoză și ateroscleroza arterelor spiralate vor realiza o reducere a acestuia până la valoarea de 300 ml/min, ceea ce scade semnificativ irigația fătului.

Insuficiența placentară, ca urmare a apariției proceselor distructive trofoblastice și a deficitului sanguin utero-placentar, va avea grave repercusiuni asupra circulației feto-placentare cu hipoxierea fătului. În timpul travaliului, o placenta normală răspunde adecvat contracțiilor uterine, datorită rezervei sale funcționale, spre deosebire de una cu insuficiență, ca în cazul disgravidiilor, care va antrena o evidentă reducere a fluxului feto-placentar, hipoxierea fătului și chiar moartea lui.

#### 15.4.3. MODIFICĂRI ALE DIVERȘILOR PARAMETRI FUNCȚIONALI LA FĂT ÎN TIMPUL NAȘTERII

Frecvența cardiacă fetală normală este cuprinsă între 120—140 de bătăi/min. Creșterea sau scăderea frecvenței cardiace cu 15 bătăi/min este considerată în limitele normalului.

Implantarea microelectrozilor intra- sau extraamniotic a dovedit faptul că în timpul contracțiilor uterine din travaliu nu se modifică sem-

nificativ frecvența cardiacă a fătului, putând constitui un parametru foarte bun de apreciere a modului în care se realizează travaliul.

Diminuarea fluxului sanguin și a schimburilor de la nivelul placentei, cu apariția hipoxiei și acidozei fetale, se poate traduce prin modificări ale frecvenței cardiace fetale.

Dacă presiunea intracraniană a fătului depășește în cursul travaliului 30—50 mmHg, apare o reducere a fluxului sanguin cerebral, cu răspuns hipertensiv în circulația sistemică și bradicardie hipoxică sau reflexă, cu participarea baroreceptorilor oaselor cutiei craniene, excitați de compresiunea dată de hiperpresiunea lichidului amniotic.

Un grad ușor de hipoxie fetală realizează o discretă acidoză, care va crea, totuși, tahicardie și hipertensiune, reducerea fluxului sanguin periferic și o mai bună irigație a cordului, creierului, placentei.

Dacă hipoxia continuă, va crește rezistența vasculară placentară, cu reducerea fluxului sanguin ombilical și apariția unor grave leziuni cerebrale sau cardiace la făt, urmate de moarte.

Se consideră că bradicardia fetală se manifestă atunci când presiunea parțială a  $\text{O}_2$  este doar de 20 mmHg, cu o saturație arterială de 25—30%, impunându-se mobilizarea promptă a mecanismelor endocrine corectoare.

#### 15.4.4. ADAPTARI ENDOCRINE ÎN SARCINĂ ȘI TRAVALIU

Începând cu al treilea trimestru de sarcină, axul hipotalamo-hipofizocorticosuprarenal de la făt are o activitate autonomă, răspunzând într-o măsură mică la excitației hormonali materni.

În cursul travaliului se constată o creștere a activității acestui complex, evidențiată periferic prin valori crescute de ACTH și de hormoni glucocorticoizi. În cordonul ombilical al nou-născutului corticoizii au o valoare medie de 5—20  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , de două ori mai mult față de adult, și datorită faptului că ficatul încă nu are perfectată funcția de inactivare hormonală prin glucurononconjugare.

Cercetări recente au pus în evidență creșterea valorii androgenilor la fătul prematur față de cel născut la termen, tot ca un răspuns corticosuprarenal față de stresul nașterii.

Medulosuprarenala își intensifică secreția în faza nașterii, constatându-se atât creșterea concentrației catecolaminelor în lichidul amniotic, cât și în cordonul ombilical, alături de apariția unor manifestări cardiovasculare, cum ar fi tahicardia.

Secreția tiroidiană este intensificată în perioada travaliului și se menține crescută și în primele zile după naștere. S-a pus în evidență o creștere a  $\text{T}_3$  și  $\text{T}_4$  în sângele fetal, ca urmare a creșterii sintezei de tiroglobulină și de intensificare a secreției de TSH hipofizar. Încă din al doilea trimestru de sarcină, controlul hipotalamusului asupra hipofizei și, prin aceasta, a tiroidei este evident, iar din ultimul trimestru se manifestă și secreția placentară de tireotrop, în vederea pregătirii fătului pentru a face față efortului de adaptare la condițiile nașterii.

## 15.4.5. ADAPTĂRI METABOLICE ÎN SARCINA ȘI TRAVALIULU

*Metabolismul glucidic* este intensificat în perioada dezvoltării intrauterine și în travaliu, glucoza fiind principala sursă energetică utilizată, ajunsă la făt prin transportul activ facilitat transplacental.

Rezervele de glicogen hepatic la făt ating valoarea de 90—100 mg/g țesut, mai mult de două ori față de adult, cele cardiace de 10 ori mai mari ca la adult, iar cele musculare de aproximativ 3 ori mai mari.

Reglarea neuro-endocrină a glicemiei nu se face adecvat, ca urmare a imaturității formațiunilor implicate, încât secreția insulinică la făt în perioada travaliului nu este concordantă cu valorile glicemiei. Rezervele glicogenice amintite permit fătului să-și acopere nevoile metabolice de adaptare la noile condiții create de naștere, cât și la cele impuse de termoreglare în perioada imediat postnatală. Iată de ce concentrația glicogenului hepatic postnatal, ca și a celui cardiac, va scădea cu mai mult de 80% din valorile amintite, mai cu seamă dacă s-a instalat un grad de hipoxie fetală în faza de pretravaliu.

Dacă în primele 24—48 de ore post-partum cătuș respirator este aproximativ 1, după prima zi de viață extrauterină valoarea sa va ajunge la 0,70 și apoi la 0,85 în condițiile asigurării unei alimentații adecvate nou-născutului, când se vor utiliza glucidele în special pentru metabolismul creierului și al inimii, iar pentru restul organismului vor servi ca sursă energetică în special lipidele.

*Metabolismul lipidic* este adaptat nevoilor energetice din faza gestației și din travaliu, știind că lipidele sunt intens metabolizate în scop energetic atât de către făt, cât și de către nou-născut.

După 24 de săptămâni de sarcină sunt evidente depozitele de trigliceride și de grăsimi neutre, care se intensifică după a 34-a săptămână prin intrarea în acțiune a insulinei, cu sinteza trigliceridelor și a acizilor grași liberi la nivelul adipocitelor fetale.

Lipidele se vor folosi ca sursă energetică atât în viața intrauterină, cât și în timpul travaliului, numai în condiții de hipoxie, când aportul de  $O_2$  și de glucoză este total insuficient.

*Metabolismul proteic:* aminoacizii de origine maternă ajung în circulația fetală prin simpla lor difuziune la nivelul placentei și vor fi folosiți de către făt pentru biosinteze proprii în special în ultimele săptămâni de gestație.

Dacă în luna a 3-a concentrația proteinelor în sângele fătului este de 1,6 g/dl, predominând albuminele, la sfârșitul celor 9 luni de gestație valoarea proteinemiei va fi de 6 g/dl, iar raportul albumine/globuline va fi de 3/2.

Dovada faptului că aminoacizii materni se folosesc de către făt nu numai pentru biosinteze, ci și cu scop energogen, o constituie și creșterea concentrației unor produși de catabolism proteic (uree, acid uric, creatinină) în artera ombilicală față de vena ombilicală, în special în faza travaliului.

*Echilibrul acido-bazic* al fătului în perioada gestației și a nașterii este menținut în special prin intervenția placentei, prin care se transferă fătului  $O_2$  și de la acesta se primește  $CO_2$ .

Difuziunea transmembranară a  $CO_2$  este foarte rapidă și nu se cunoșc deosebiri semnificative între  $PCO_2$  din sângele matern și cel fetal.

În același timp, trebuie amintită afinitatea scăzută a hemoglobinei fetale față de  $CO_2$ , cu menținerea unei oxigenări satisfăcătoare.

În perioada travaliului, cu toată împiedicarea circulației feto-placentare de către contracția uterină, pH-ul sanguin nu scade sub 7,25.

Dacă pH scade sub 7,20 este pericol de asfixie pentru făt și nașterea trebuie grăbită. Variațiile pH sanguin la făt nu sunt expresia doar a unei decompensări acido-bazice a acestuia, ci și a unor deficiențe placentare sau materno.

## 15.4.6. ADAPTĂRI PLACENTARE ÎN SARCINA ȘI TRAVALIULU

Adaptările placentare în cursul travaliului se urmăresc indirect, prin controlul activităților cardio-vasculare, respiratorii, intestinale etc., insuficiența placentară realizând aritmii cardiace, tulburări respiratorii etc.

Rolul placentei în elaborarea unor enzime sau a unor hormoni este studiat în ultima vreme pentru diagnosticarea suferinței fetale din timpul gestației sau al travaliului.

În acest scop, s-au studiat unele enzime, cum ar fi ocitocinaza sau fosfataza alcalină, punând în evidență o corelație strânsă între aceste enzime în momentul nașterii.

Biosinteza hormonilor sterolici și proteici de la nivelul placentei este dependentă de metabolismul energetic și de oxigenarea acesteia, care în cursul travaliului poate fi afectată. Scăderea nivelului hormonilor sterolici, a hormonului lactogen placentar, a proteinelor și glicoproteinelor specifice placentare din cursul travaliului indică un grad redus de adaptare a placentei la condițiile impuse de travaliu.

În cursul nașterii apar modificări hemodinamice în spațiul intervilos datorită contracțiilor uterului, care vor influența toate funcțiile placentei, atât cele nutritive și respiratorii, cât și endocrino-metabolice.

Placentele hipoxiate în faza gestației sau cele ale gravidelor diabetice nu vor face față solicitărilor din cursul travaliului, putând amenința prin insuficiența lor funcțională viața produsului de concepție.

## 15.4.7. DUREREA DIN TIMPUL TRAVALIULUI

Uterul este inervat senzitiv și motor, cu participarea unor structuri vegetative simpatice și parasimpatice diferențiate pentru corpul uterin și pentru zona cervico-istmică.

Aferența senzitivă a corpului împrumută calea simpatică prin plexul hipogastric, fibre paraaortice și lanțul ganglionar paravertebral, intrând în măduvă la nivelul regiunilor  $T_{11}$ — $L_1$ . De aici, pe calea tractului spino-talamic lateral se transmit excitațiile dureroase spre diencefal

și apoi se proiectează cortical în zona lobului postcentral. Aferența senzitivă cervico-istmică este asigurată prin componenta parasimpatică a plexului pelvin, care culege impulsuri de la această zonă comprimată atât de prezența, cât și de forța contractilă transmisă de la corpul uterului. Excitația ajunge la nivel medular — zona  $S_2-S_4$ , și de aici va avea cale comună cu cea deja descrisă.

Receptorii din zona perineală, incluzând formațiunile musculo-aponevrotice, tegument și mucoase, vor transmite durerea din timpul travaliului spre măduvă prin ramurile perineală și hemoroidală ale nervilor rușinoși.

În declanșarea senzației de durere din timpul travaliului intervin o serie de factori, printre care ischemia și hipoxia, care vor genera acidoză tisulară, alături de contracția miometrului, relaxarea cervico-istmică și a zonei vagino-perineale, torsiunea și tracțiunea uterină, dar și a celorlalte structuri de suspensie a uterului.

În condițiile hipoxierii unui țesut rezultă o serie de produși catabolici, de tipul acidului lactic și al  $CO_2$ , sau, prin activarea unor proteaze și ciclooxigenaze, apar kinine, de tipul bradikininei, sau prostaglandine. Acești produși biochimici tisulari vor constitui factori de iritare a terminațiilor senzitive din zona respectivă și apariția senzației de durere. Dacă se distruge experimental cornul posterior al măduvei, impulsul nu mai ajunge în zonele periventriculară și periapeductală și în nucleii rafeului median, încât durerea nu se mai simte.

Cercetări de histochimie au pus în evidență prezența în miometru a terminațiilor nervoase de tip colinergic, adrenergic și a fibrelor P, la care mediatorul chimic este de origine peptidică (substanța P) și care ar putea induce contracția miometrului. Interrelația contracție-durere la nivelul uterin poate fi interferată prin utilizarea produselor antiinflamatoare de tipul indometacinei, explicând și rolul prostaglandinelor  $F_{2\alpha}$  și  $E_1$  în aceste procese (vezi fiziologia durerii).

### 15.5. LACTAȚIA

Glandele mamare dezvoltate încă de la pubertate sub influența hormonilor estrogeni vor cunoaște în timpul gestației o proliferare a epitelului canalelor glandulare și o ramificare a acestora, cu dezvoltarea în special a țesutului stromal, glandular, în care se impregnează grăsime, limfocite și eozinofile în a doua parte a sarcinii. Conțin, de asemenea, vase de sânge și o inervație simpatică vasomotorie și pentru zona cutanată mamelonară. Inervația parasimpatică lipsește în glanda mamară, fiind stabilit faptul că secreția glandulară este influențată doar pe cale umorală și nu pe cale nervoasă vegetativă.

Dezvoltarea sistemului lobulo-alveolar ține de prezența estrogenilor, a progesteronului și a prolactinei, încât glanda mamară a femeii adulte negravidă poate secreta lapte după tratarea timp de două săptămâni cu

estrogeni, ceea ce va determina secreția de prolactină și inițierea procesului secretor.

Modificările mamare din cursul sarcinii sunt atribuite secreției estrogenilor de la nivelul placentei, a căror acțiune pare a fi facilitată de secreția hormonului lactogen placentar, cât și a STH care, pe parcursul gestației, se secretă în cantități mai mari.

Sub influența în special a STH, celulele glandulare mamare vor primi o cantitate mai mare de aminoacizi și vor sintetiza mai multe proteine, explicând creșterea în dimensiuni a glandei.

Sub influența progesteronului se dezvoltă noi lobuli glandulari și este stimulată secreția celulelor alveolare, efect pe care-l realizează acest hormon și asupra celulelor endometriale.

După naștere, prolactina este hormonul care stimulează secreția laptelui la femeie, deși la animalele inferioare efectul este mai slab, influențând doar dezvoltarea morfologică glandulară.

Alături de prolactină mai intervin și alte secreții hormonale în vederea inițierii și menținerii unei secreții lactate corespunzătoare, cum ar fi tiroxina, steroizii corticosuprarenali și insulina, influențând dezvoltarea glandelor mamare prin captarea de aminoacizi.

Pe culturi de țesut mamar s-a observat că acești hormoni produc diferențierea glandei și sinteza lactată (fig. 449).

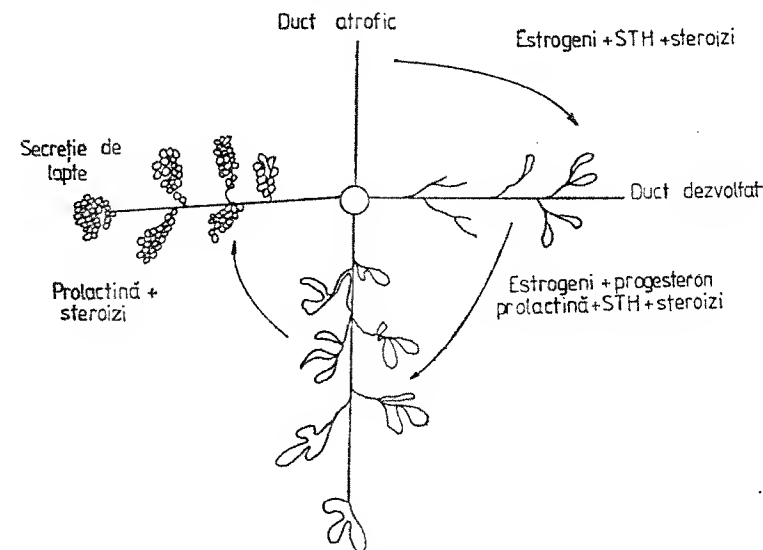


Fig. 449. Efectul hormonal asupra dezvoltării glandei mamare și a secreției lactate.

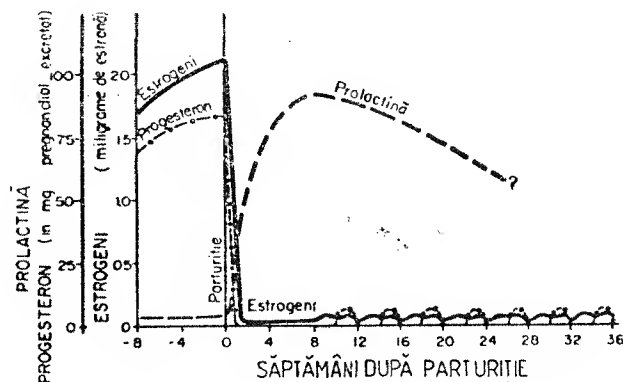


Fig. 450. Valorile prolactinei, estrogenilor și progesteronului pre- și postnatal.

Glandele mamare pregătite pentru secreția lăctată încă din perioada finală a gestației vor elimina mici cantități de colostru în primele zile după naștere, secreție care conține proteine,  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$  în proporție mai mare decât în secreția lăctată; lipidele aproape că nu sunt prezente, iar  $\text{K}^+$  și lactaza se găsesc mai puțin decât în lapte.

Estrogenii și progesteronul, a căror concentrație plasmatică la gravidă depășește cu mult valorile normale, constituie un factor frenator atât pentru eliberarea prolactinei din adenohipofiză, cât și pentru secreția lăctată.

După naștere, când estrogenii și progesteronul placentar lipsesc, este posibilă eliberarea suficientă de prolactină și apariția lactogenezei (fig. 450).

Secreția acestui hormon hipofizar va duce la sinteza unor cantități crescute de lactază, eazeină și grăsimi de către celulele glandei mamare, determinând secreția lăptelui după 3—4 zile de la naștere, mai ales că hormonul somatotrop și corticoizii au pregătit deja efectul prolactinei.

Sinteza și eliberarea prolactinei din adenohipofiză este controlată de către hipotalamus printr-un factor stimulator care ajunge în hipofiza anterioară pe calea sistemului vascular portal descris de Fielding—Popa. În același timp, hipotalamusul sintetizează și un factor inhibitor al secreției de prolactină, care în afara gravidității îi blochează formarea.

Experiențe pe animale au pus în evidență faptul că după secționarea legăturii vasculare hipotalamo-hipofizare toate secrețiile adenohipofizei se reduc, în timp ce secreția de prolactină este stimulată. Acest fapt demonstrează prezența și a altor mecanisme neuro-umorale care dirijează secreția prolactinică, în afara celor hipotalamo-hipofizare.

Laptele secretat în alveolele mamare va fi ejectat la exterior prin canalele glandulare datorită intervenției unui act reflex și a unui factor

hormonal reprezentat de ocitocină. Sugerea mamelonului de către nou-născut va realiza după un interval de 30 s ejeția lăptelui din alveole în canalele mamare, prin contracția celulelor mio-epiteliale ce le înconjură, ca răspuns la eliberarea, de la nivelul neurohipofizei, în circulația mamei, de ocitocină și vasopresină, proces comandat de hipotalamus, locul sintezei acestor hormoni.

Impulsurile senzoriale de la mamelon ajung la măduva spinării și, de aici, la hipotalamus, care comandă secreția și eliberarea de ocitocină, cu expulzia lăptelui în ambii săni, deși se suge un singur mamelon. Ejectarea lăptelui poate fi activată și de anumiți stimuli externi, cum ar fi plânsul copilului, în timp ce stimularea excesivă simpatică, emoțiile puternice pot inhiba ejectarea lăptelui. Se impune mamei un anumit microclimat, în vederea menținerii secreției și eliminării lăptelui; după aproximativ 7—8 luni postnatal, secreția lăctată poate fi blocată dacă spre hipotalamus nu mai pleacă stimuli de la nivelul mamelonului.

Sunt însă și situații în care factorul inhibitor al secreției de prolactină (PIF) de origine hipotalamică este blocat prin impulsurile venite de la zona mamelonară, ceea ce va determina secreția acestuia și continuarea eliminării lăptelui.

Sinteza și secreția lăctată la gravidă încep din a 5-a lună de sarcină, deși nu se manifestă. Nașterea stimulează mult secreția lăptelui, pentru că nivelul estrogenilor și al progesteronului scade mult postnatal, în special după eliminarea placentei.

După naștere lipsește efectul estrogenilor și progesteronului, dar crește nivelul plasmatic al prolactinei și corticosteroizilor, ambii hormoni fiind considerați hormoni lactației. Ca și ocitocina, prolactina se eliberează din adenohipofiză sub influența impulsurilor plecate de la zona mamelonului excitat mecanic prin atingere sau prin actul sugerii. După două săptămâni de la naștere se constată un maximum de secreție lăctată, iar ovariectomia nu oprește lactația. Sugerea sau stimularea mecanică a mamelonului pot induce secreția lăctată și după instalarea menopauzei, cât și la bărbat. Lipsa secreției lăctate în sarcină se explică prin acțiunea inhibitoare a estrogenilor, aflați în concentrație mare, asupra receptorilor pentru prolactină, prezenți în glanda mamară; scăderea concentrației estrogenilor în momentul nașterii explică exteriorizarea secreției lăctate.

După naștere, uterul involvează mai repede la femeia care alăptează, probabil datorită reducerii secreției de estrogeni ovarieni din perioada alăptării, care, în mod normal, relaxează uterul. De asemenea, s-a constatat că la femeia care alăptează dimensiunile uterului se reduc după naștere, atingând valori mai mici decât în faza de pregestație, în timp ce, dacă secreția lăctată nu se produce, uterul se va menține dilatat încă luni de zile după naștere.

În perioada alăptării, nu se mai constată ciclul ovarian, menstruațiile fiind blocate, deoarece hipotalamusul nu mai trimite suficienți factori eliberatori pentru gonadotrofine (FSH și LH).

După 1—5 luni de lactație, nivelul plasmatic al gonadotrofinelor hipofizare atinge valorile normale, ceea ce duce la maturarea foliculară, la ovulație, la formare de corp galben și, bineînțeles, la secreția de estrogeni și progesteron.

Apariția ciclului ovarian nu interesează secreția lactată.

Laptele de mamă aduce copilului un bogat conținut de lactoză, săruri minerale, vitamină D, imunoglobuline, grăsimi și mai puține proteine. Prin alăptare, copilul primește 2—3 g/zi de fosfat de calciu, atât de necesar edificării scheletului pe seama extragerii acestuia din oasele mamei de către parathormonul secretat în exces în cursul alăptării.

Pentru copil, laptele matern rezolvă nutriția și protecția imunologică, mai ales că în perioada de nou-născut sistemul său imunitar este incomplet dezvoltat.

Copiii alăptați la sân se dezvoltă armonios, fiind în afara pericolului infecțiilor măcar pentru primele 6 luni de viață, când apărarea imunitară este transmisă prin alăptare de la mamă.

## 16. PARTICULARITĂȚI FUNCȚIONALE ALE COPILĂRIEI

Copilăria este reprezentată de perioada de creștere și dezvoltare progresivă a copilului de la naștere și până la adolescență. În funcție de vârstă și gradul de dezvoltare, copilăria parcurge mai multe perioade. Prima perioadă, cuprinsă între naștere și primii 3 ani de viață, poartă denumirea de prima copilărie. Aceasta este urmată de copilăria a II-a (preșcolară), care corespunde vârstei de 3—6 ani. Urmează copilăria a III-a (școlară), cu durată variabilă, de la vârsta de 6 ani până la sfârșitul pubertății.

La rândul său, prima copilărie este divizată cronologic în perioadele de: nou-născut (1—28 de zile), sugar (1 lună — 1 an) și de copil mic (1—3 ani). Primele 7 zile reprezintă perioada perinatală, iar perioada de copil mic marchează sfârșitul primei copilării și încheierea erupției dinților de lapte.

Fiecare din aceste perioade prezintă anumite particularități morfo-funcționale, ce vor fi succint prezentate.

### 16.1. PERIOADA DE NOU-NĂSCUT

Perioada de nou-născut cuprinde primele 28 de zile de viață, în care are loc trecerea și adaptarea de la viața intrauterină la cea extrauterină. Trecând de la o viață parazitară la autonomie fiziologică, nașterea produce întreruperea circulației placentare și intrarea în funcție a diverselor aparate și sisteme proprii (circulator, respirator, digestiv, excretor, senzorial, termoreglator, imunitar etc.). Solicitățile mari postnatale ale unui organism cu posibilități funcționale limitate determină o serie de manifestări caracteristice nou-născutului, ca: scăderea în greutate, icterul neonatal, denumit și fiziologic, și criza hormonală.

Scăderea în greutate reprezintă 5—10% din greutatea inițială. Ea este determinată de pierderile de lichide prin urină, meconiu și perspirație insensibilă, necompensate în primele zile de aportul alimentar.

Revenirea la greutatea inițială are loc după 7—8 zile și este urmată de un ritm accelerat de creștere ponderală, staturală și a perimetrului cranian.

Icterul neonatal — fiziologic — are o incidență medie de 30% în cazul nou-născutului la termen. El se datorește hiperbilirubinemiei realizate de hemoliza exagerată a eritrocitelor și metabolizarea defectuoasă a bilirubinei.



Criza hormonală sau genitală se manifestă sub formă de tumefiere a glandelor mamare și de edemație a organelor genitale externe la ambele sexe. Ea este atribuită gonadotrofinelor și hormonilor gonadali materni pătrunși în circulația nou-născutului în cursul contracțiilor uterine la naștere.

O mare parte din celelalte caracteristici somatice, vegetative și metabolice ale perioadei neonatale, fiind deja prezentate într-unul din subcapitolele anterioare (a se vedea subcapitolul 15.3), în cele ce urmează vor fi menționate doar principalele particularități morfo-funcționale ale nou-născutului.

**Pe plan somatic,** nou-născutul la termen (42 de săptămâni = 290 de zile) are greutatea medie de 3 200 g, cu variații între 2 800—4 500 g. Lungimea corpului la naștere variază între 48 și 54 cm. Capul reprezintă 1/4 din lungime, iar circumferința craniană este de 34—35 cm. Abdomenul este globulos, organele genitale externe prezintă la băieți testiculele coborâte în scrot sau se palpează în canalele inghino-scrotale, în timp ce la fete vulva este închisă.

Pielea este acoperită la naștere de un înveliș cremos, denumit vernix caseosa, de culoare alb-gălbuie, secretat de glandele sebacee, cu rol emolient și protector.

Suprafața cutanată a nou-născutului este de 0,179 m<sup>2</sup>, glandele sebacee sunt bine dezvoltate, iar pH-ul pielii este neutru. Țesutul celular subcutanat este bogat în grăsimi brune, acizi stearici și palmitici, cu punct de fuziune ridicat. Masa musculară reprezintă 22% din greutatea corporală. În timp ce musculatura cefei este hipotonă, mușchii membrelor prezintă un oarecare grad de hipertonie, cu predominanța flexiei.

Procesul de osificare, început în luna a 5-a de gestație la nivelul claviculelor și oaselor craniene, apare evident la naștere în diafize și în câțiva nuclei epifizari (tibia, femur). După declanșarea primei respirații prin mecanismul complex anterior descris, respirația este neregulată și tahipneică în primele 60 de minute, cu secreție bucală spumoasă și rari bronșice determinate de eliminarea resturilor lichidiene existente în plămânul fetal.

În continuare, ritmul respirator se stabilizează la o frecvență de 30—50 de respirații pe minut. Respirația este diafragmatică sau abdominală, cu posibile erize de apnee de 5—20 de secunde. Saturarea cu oxigen a hemoglobinei erește la nou-născuți de la 60%, în momentul nașterii, la 95%, în următoarele 3—4 ore.

Posibilitățile de digestie fiind limitate de lipsa amilazei și de activitatea redusă a lipazei pancreatice, alimentația este exclusiv lactată. Digestia lipidelor din lapte este asigurată în proporție de peste 30% de către lipaza linguală și gastrică.

Tractul digestiv fiind steril la făt, popularea microbiană a acestuia se realizează pe cale descendentă, favorizată fiind de aciditatea gastrică redusă și de deficitul sărurilor biliare, ca factori de activare și multiplicare a florei microbiene.

Adaptarea cardio-vasculară postnatală fiind de asemenea descrisă anterior, menționăm doar că frecvența cardiacă oscilează între 140—160 de contracții/minut și că electrocardiograma prezintă în primele zile axa electrică deviată la dreapta, voltajul complexelor ventriculare mici și unda T inversată.

Destinderea plămânilor în cursul aerării lor produce torsionarea cordului, iar suprimarea barajului pulmonar este urmată de creșterea presiunii în cavitățile cardiace stângi și aortă, realizând închiderea canalului arterial și valori presionale superioare celor din cavitățile drepte. Atât tahicardia neonatală, cât și presiunea arterială sistolo-diastolică (cu valorile sale normale de 65—70/40—45 mmHg) cresc în timpul plânsului și scade în somn.

Funcția excretorie renală depinde de nivelul presiunii sistemice, rezistența vasculară renală, fluxul sanguin renal și aportul de lichide. Dacă în primele 2—3 zile după naștere debitul filtrării glomerulare este redus, datorită ratei de filtrare de doar 2,5 ml/min, la 2 săptămâni acesta se dublează. Astfel, diureza crește, de la valoarea medie de 20 ml/kg/zi, până la 75 ml/kg/zi.

Osmolaritatea urinei se situează între 100 și 200 mOsm/kg la nou-născut, a cărei capacitate de concentrație este limitată atât de scurtimea ansei Henle, cât și de deficitul de ADH hipofizar.

Densitatea urinei este de 1 004—1 006, cu variații în funcție de aportul lichidian. Datorită imaturității funcțiilor tubulare, reabsorbția bicarbonatului și răspunsul rinichiului la încărcarea acidă sunt mai slabe. O hiperuricemie tranzitorie apare ca urmare a hemolizei postnatale.

Numărul micțiunilor este de 5—6 pe zi, iar volumul urinei variază între 4—6 ml/kg la fiecare micțiune. Actul reflex al micțiunii se realizează pe cale parasimpatică, cu participarea centrilor medulari sacrați (S<sub>2</sub>—S<sub>4</sub>).

Volumul sanguin este în medie de 95 ml/kg corp la nou-născutul la termen. Trecerea de la starea de hipoxie intrauterină la ameliorarea oxigenării în urma respirației pulmonare determină fenomene de adaptare și pe plan hematologic. Atât numărul de eritrocite (5—6 milioane/mm<sup>3</sup>), cât și hematocritul (55%) și hemoglobina (20 g/dl), crescute la naștere, scad în zilele următoare, apropiindu-se de valorile normale. Aceeași tendință are loc în cazul leucocitelor și trombocitelor. Hemostaza este deficitară la naștere, datorită imaturității funcționale hepatice și insuficienței unora din factorii plasmatici ai coagulării. Apărarea imunitară este limitată de imunoglobulinele transmise transplacentar sau prin laptele matern.

Funcțiile sistemului nervos sunt dominate la naștere de activitatea reflexă bulbo-spinală, fără activitate voluntară și inhibiție corticală.

Scoarța cerebrală, fasciculul piramidal, căile extrapiramidale, nucleii subcorticali și nervii cranieni fiind la începutul mielinizării, nou-născutul prezintă reflexele osteo-tendinoase mai ample și reflexul Babinski pozitiv în flexie dorsală. Hiperexcitabilitatea neuro-musculară se însoțește de mișcări anarhice și de prezența reflexelor arhaice (Moro — de

îmbrățișare, Peiper — de extensie a capului, de incurbare laterală a trunchiului, de alungire încrucișată a membrelor inferioare etc.), care semnifică integritatea centrilor subcortico-spinali.

Electroencefalograma înregistrează la nou-născut trasee bioelectrice neregulate, de amplitudine mică (20—40  $\mu$ V), fără diferențe semnificative între traseul de veghe și somn. Perioada de veghe este scurtă și greu de delimitat, deoarece nou-născutul ține pleoapele închise și în timp ce este treaz. Trezirea este legată de senzația de foame. Somnul prezintă faze de somn liniștit, cu puls și respirație regulate, alternând cu faze de somn agitat, cu mișcări de sugere, de deglutiție și zămbet.

Retina nou-născutului este incomplet dezvoltată, iar nervul optic parțial mielinizat. Nou-născutul vede, reacționează la lumină, dar nu distinge vederea cromatică. Mișcările ochilor sunt necoordonate pe fondul unui strabism tranzitor convergent.

Auzul este prezent la naștere, putându-se evidenția prin reflexul acustico-palpebral produs de stimulii auditivi puternici. Sensibilitățile gustativă, olfactivă și tactilă sunt prezente la naștere, iar căile și centrii acestora se mielinizează printre primii. Datorită imaturității centrilor termoreglatori, nou-născutul prezintă un oarecare grad de instabilitate termică dependentă de confortul termic ambiant. Aceasta este consecința termogenezei limitate și a termolizei exagerate.

Cât privește alimentația nou-născutului, laptele de mamă asigură posibilități optime de adaptare la viața extrauterină. Acesta este steril, satisface nevoile nutritive și posibilitățile de digestie ale nou-născutului, asigurând dezvoltarea normală și creșterea rezistenței la infecții.

## 16.2. SUGARUL ȘI COPILUL

Sugarul și copilul reprezintă etapele următoare ale dezvoltării nou-născutului. Ele se particularizează prin continuarea, odată cu înaintarea în vârstă, a proceselor de creștere și dezvoltare armonioasă atât pe plan somatic, cât și din punct de vedere comportamental și neuro-psihic.

Pe plan somatic, osificarea scheletului se realizează într-o anumită succesiune, începând cu cei câțiva nuclei cranieni și epifizari de la naștere și continuând cu calcificarea progresivă a tuturor oaselor, până la vârsta de 6 ani. În perioada de creștere, activitatea osteoblastelor predomină asupra osteoclastelor, iar la maturitate apare echilibrul lor. La sfârșitul pubertății are loc calcificarea cartilajelor de creștere epifizo-diafizare. Cutia craniană prezintă sinostozarea oaselor calotei după încetarea creșterii și dezvoltării țesutului nervos cerebral. Oasele calotei fiind subțiri la sugar, diploia este flexibilă, generând deformații (scafo-cefalice), datorită poziției de decubit. Fontanela posterioară se închide în primele 2 luni, iar cea anterioară la 18 luni.

Coloana vertebrală suferă incurbări sub acțiunea forțelor mecanice. La vârsta de 3 luni, când sugarul ridică capul, se dezvoltă lordoza cervicală. La 6 luni apare cifoza dorsală, odată cu statul în șezut. La 9—

12 luni, când sugarul începe să meargă, se dezvoltă lordoza lombară. Curburile coloanei vertebrale se accentuează în al doilea an de viață.

Toracele își păstrează forma cilindrică până la vârsta de 6 luni, după care ia forma de con, iar coastele coboară și devin oblice. Scheletul bazinului își păstrează forma de pălnie la băieți, în timp ce la fete, odată cu pubertatea, devine cilindric.

Membrele inferioare cresc mai repede decât cele superioare. Substanța osoasă se condensează de-a lungul liniilor de forță, sub acțiunea factorilor mecanici.

Sistemul muscular crește de la 22% la 33—36% din masa corporală în cursul copilăriei, predominând la membrele inferioare.

Hipertonie musculară a nou-născutului este urmată de tendința la normotonie după vârsta de 2—3 luni, ca urmare a dezvoltării postnatale nervoase.

Cu toate acestea, tonusul flexorilor rămâne superior tonusului extensorilor în tot cursul copilăriei. Dezvoltarea țesutului celular subcutanat apare mai întâi la față, apoi la membre și torace, pentru ca după primele 6 săptămâni să fie evidentă și pe abdomen.

Turgorul, reprezentat de consistența fermă și elasticitatea pliului cutanat la sugar, este dat de compoziția chimică a țesutului celular subcutanat (bogat în acid palmitic), de hidratarea coloizilor celulari, precum și de starea collagenului și a fibrelor elastice. El apare diminuat în malnutriție și devine păstos la sugarii alimentați cu exces de făinoase.

Începând cu al doilea an de viață, conținutul în lipide de rezervă diminuează până la vârsta de 6—8 ani, grosimea pliului cutanat fiind doar de 1/2 față de cea de la vârsta de 1 an. La pubertate are loc o diferențiere pe sexe a distribuției țesutului adipos: la băieți predomină în partea superioară a corpului, iar la fete în jumătatea inferioară. Față de masa corporală, suprafața cutanată este mare (19%) la sugar și copil, comparativ cu adultul (10%).

Tegumentele prezintă îngroșarea stratului cornos în perioada de sugar, însoțită de scăderea permeabilității și creșterea rezistenței la agenții fizico-chimici. Glandele sebacee sunt bine reprezentate, secreția bogată a acestora producând seboreea pielii capului. Glandele sudoripare se dezvoltă mai lent, devenind secretoare după vârsta de 2—3 luni.

Dezvoltarea aparatului respirator prezintă o serie de particularități legate de vârstă, începând cu căile respiratorii superioare și sfârșind cu teritoriul alveolo-capilar pulmonar.

Sinusurile feței sunt mici la sugar și se dezvoltă inegal, cu evoluție mai lentă (până la vârsta de 6 ani) în cazul sinusului frontal.

Faringele prezintă cercul limfatic Waldeyer hipertrofiat până la vârsta de 6 ani, pentru ca la pubertate să înceapă involuția fiziologică a acestuia, odată cu cea a întregului țesut limfoid. Laringele are o poziție înaltă la copil și o dezvoltare rapidă la pubertate, care schimbă timbrul vocii. Coborârea coastelor și a diafragmului, urmată de creșterea diame-

trului longitudinal și a celui transversal al cutiei toracice determină trecerea de la respirația de tip abdominal la respirația toracică.

La rândul lor, aerarea plămânilor și creșterea fluxului sanguin pulmonar duc la mărirea volumului și suprafeței respiratorii. Elasticitatea pulmonară crește până la vârsta de 20 de ani, mărind complianța plămânilor. Caracterul superficial al respirației sugarului este compensat prin frecvența mai mare a acesteia. Volumul aerului respirator crește cu vârsta, de la 15 cm<sup>3</sup> la 350—360 cm<sup>3</sup> la pubertate.

Debitul ventilator, de asemenea, crește de la 550 cm<sup>3</sup> la naștere, până la 4 500 cm<sup>3</sup> la 15 ani. Frecvența respiratorie scade cu vârsta, de la 30 de respirații/min la sugar, la 16 respirații/min la 15 ani.

**Cordul**, orizontalizat la sugar, se verticalizează cu vârsta, ajungând la 2 ani cu apexul în spațiul V intercostal pe linia mamelonară. Frecvența bătăilor cardiace descrește cu vârsta, de la 150 de bătăi pe minut la vârsta de 1 lună, la 120 de bătăi pe minut la 1 an și la 85 de bătăi pe minut la pubertate. Ritmul sinusal prezintă mari variații în primele săptămâni de viață. O aritmie respiratorie poate apărea fiind reprezentată de accelerarea pulsului în inspirație, urmată de rărire în timpul expirului.

Electrocardiograma prezintă unda T inversată în V<sub>1</sub>—V<sub>4</sub> și axa electrică verticală după vârsta de 1 an. Echocardiograma evidențiază mărirea dimensiunilor cordului în raport cu vârsta copilului.

**Presiunea arterială** crește de la naștere și până la 20 de ani, cu aproximativ 2 mmHg pe an de vârstă în cazul presiunii sistolice și cu 0,5—1 mmHg pe an în cazul presiunii diastolice.

Tensiunea arterială sistolică a copilului se poate calcula după formula lui Kazembeg:  $T = 80 + 2A$  (vârsta în ani)  $\pm 10$  mmHg.

Volumul sanguin diminuează postnatal, atingând valorile adultului, de 75—80 ml/kg/zi, la vârsta de 2—3 luni.

**Hematopoieza** la copil are loc în măduva osoasă, pentru seriile eritrocitară, granulocitară și trombocitară, iar cea limfocitară — în organele limfatice și măduvă. După vârsta de 6 luni, măduva hematogenă din diafize se transformă în măduvă grăsoasă, cu păstrarea potențialului hematopoietic.

În sângele periferic au loc, de asemenea, modificări importante odată cu înaintarea în vârstă a copilului.

Eritrocitele își micșorează diametrul și volumul, concomitent cu creșterea duratei lor de viață.

Numărul hematiilor scade la 5 milioane/mm<sup>3</sup> la băieți și la 4,5 milioane/mm<sup>3</sup> la fete în perioada pubertară. Hemoglobina diminuează la 11 g/dl în primii 2 ani, apoi crește progresiv până la vârsta de 14 ani, ajungând la 16 g/dl la băieți și 14 g/dl la fete.

Numărul leucocitelor scade lent până la vârsta de 4 ani, când acestea ating valorile definitive, de 7 000—8 000/mm<sup>3</sup>. În formula leucocitară apare neutropenie de 30%, însoțită de limfocitoză, până la vârsta de 4 ani. Formula leucocitară a adultului apare la 5—6 ani ai copilului. Trombocitele și factorii de coagulare se normalizează însă rapid după naștere.

**Funcția digestivă** prezintă fenomene de adaptare mecanică și chimică, corespunzătoare necesităților copilului impuse de vârstă. Dentiția de lapte sau temporară cuprinde 20 de dinți, ai căror muguri apar în perioada intrauterină. Erupția dinților de lapte are loc la vârsta de 6—8 luni în cazul incisivilor mediani inferiori, la 8—10 luni erup incisivilor mediani superiori, la 10—12 luni incisivilor laterali, la 18 luni primii molari superiori și inferiori, la 2 ani caninii, iar între 2½—3 ani erupe a doua pereche de molari. Erupția dentară se poate însoți de sialoree, tumefierea mucoasei gingivale, ușoară indispoziție și insomnie. Concomitent se produc dezvoltarea musculaturii masticatorii și trecerea la alimentația diversificată.

Dentiția definitivă începe la 6—7 ani și este formată din 32 de dinți. La 7—8 ani erup incisivilor mediani și laterali, la 9—10 ani premolarii, la 11—12 ani caninii și ultimii premolari, la 13—14 ani primii molari și până la 18 ani apar ultimii molari (măselele de minte).

În condițiile deficitului fiziologic al amilazei pancreatice, amilaza salivară asigură la sugar hidroliza amidonului. La rândul său, lipaza linguală participă la digestia lipidelor din lapte, împreună cu lipaza gastrică. Stomacul, fiind dispus transversal la sugar, se verticalizează după vârsta de 2 ani, pentru ca după 7 ani să ia forma de cârlig.

Secreția de gastrină și HCl crește, iar pH-ul sucului gastric coboară progresiv la 2,5—3,5 la sugarul alimentat natural.

Labfermentul are o activitate crescută în perioada de alăptare, în timp ce pepsinogenul atinge valorile de la adult la vârsta de 2 ani.

Activitatea motorie a stomacului prezintă particularități legate de felul alimentației și vârstă. În cursul alimentației lactate, stomacul se umple ca un recipient, iar evacuarea se realizează prin contracția întregii musculaturi gastrice, urmată de deschiderea ritmică a pilorului. Tonusul redus al cardiei favorizează regurgitația și vărsătura, ce pot fi prevenite prin poziția verticală a sugarului după alimentare. După diversificarea alimentației, ca și la copilul mare, evacuarea conținutului gastric se face prin mișcări peristaltice, urmate de deschiderea pilorului.

Intestinul copilului este mai lung decât al adultului, dacă este raportat la lungimea corporală. Raportul dintre lungimea intestinului și a corpului scade progresiv, în funcție de vârstă. Vîlozitățile intestinale și glandele Lieberkühm se dezvoltă odată cu vârsta copilului. Secreția enzimatică crește paralel cu maturarea morfologică a intestinului.

Activitatea enterokinazei crește de 4 ori la vârsta de 1 an și de 7 ori la vârsta de 4 ani, determinând activarea tripsinogenului și formarea de tripsină în cantități crescânde.

Amilaza și lipaza pancreatică sunt potențate la sugar de sursele salivare și gastrice, a căror activitate enzimatică este favorizată de pH-ul local.

În timp ce activitatea fermentilor proteolitici pancreatici (tripsina și chemotripsina) este normală încă din prima lună de viață, lipaza și amilaza pancreatică se normalizează de abia la vârsta de 2 ani.

Absorbția este deplină de la naștere, atât în cazul aminoacizilor și acizilor grași, cât și al monozaharidelor.

Ficatul își mărește greutatea de 10 ori până la pubertate. Conținutul în glicogen al ficatului crește, de asemenea, cu vârsta. Funcția antitoxică a acestuia este însă deficitară la sugar, iar secreția biliară mai redusă.

Rinichii se dezvoltă rapid în primul an de viață, prezentând o creștere prioritară a zonei corticale, însoțită de îmbunătățirea corespunzătoare a filtrării glomerulare. Capacitatea de diluție și concentrare a urinei este însă limitată în primele 6 luni. Eliminarea ureei depinde de aportul de proteine, iar cea a acidului uric scade cu vârsta, rămânând însă superioară față de adult. Excreția creatininei crește de la 20 mg/kg/zi, la vârsta de 2 ani, până la 30—40 mg/kg/zi, la pubertate. Eliminarea bicarbonaților se realizează la un prag renal mai mic de 22 mOsm/l la sugari, comparativ cu adultul, la care pragul de eliminare variază între 24 și 26 mOsmol/l.

Urina sugarului alimentat natural are un pH de 6,8—7,8, contrar celui alimentat artificial, cu pH urinar doar de 5.

Diureza este de 75—100 ml/kg/zi la sugar, atingând 250—750 ml/zi. Până la vârsta de 10 ani variază între 600 și 1 200 ml/zi, pentru ca, ulterior, să ajungă la 1 000—1 500 ml/zi.

Densitatea urinei este de 1 010—1 012 la sugar și 1 015 la copil. Golierea vezicii se realizează prin mecanism reflex la sugar, întregit de componenta voluntară după vârsta de 1—2 ani, când copilul percepe nevoia de evacuare a vezicii.

Frecvența micțiunilor este de 8—15 ori pe zi în perioada de sugar și scade la 6—8 pe zi după ce se realizează controlul voluntar al vezicii.

**Aparatul genital** se dezvoltă lent până la pubertate. La fete, ovarele încep să crească de la vârsta de 8 ani, atingând maximum la 13—15 ani. Uterul crește după 12 ani până la 18 ani. Examenul citohormonal evidențiază, la pubertate, prezența celulelor acidofile secretoare în locul bazofililor predominante până la apariția ciclului menstrual. Menarha este precedată de leucoree.

La băieți, testiculele cresc, de asemenea, lent până la vârsta de 10—11 ani, când apar primele mitoze în celulele germinale, cu formarea de spermatoците și spermatoide. La 15—16 ani se dezvoltă spermatogeneza și se maturează celulele Leydig secretoare de hormoni testiculari.

Odată cu maturarea gonadelor se dezvoltă caracterele sexuale secundare și funcția de reproducere. Vârsta apariției pubertății prezintă variații individuale și familiale, legate de alimentație, climă și factori ambientali. Dacă în secolul trecut vârsta instalării pubertății la fete era de 16—17 ani, în prezent a coborât la 12—14 ani, datorită factorilor economico-soziali. La băieți, pubertatea apare la 13—15 ani. Pubertatea durează 3—4 ani și cuprinde următoarele etape:

— etapa prepubertară este dominată de secreția hormonului somatotrop ca factor de stimulare a ereșterii generale și a saltului statural evident;

— etapa de debut a pubertății, în care au loc maturarea organelor genitale și secreția hormonilor gonadali, stimulate de creșterea secreției de gonadotrofine hipofizare.

Sub influența hormonilor gonadotropi și gonadali apar caracterele sexuale secundare specifice sexului. La fete începe dezvoltarea sânilor (telarha), însoțită de prezența pilozității pubiene și axilare. Telarha precedă menarha (prima menstruație).

La băieți, debutul pubertății este marcat de apariția pilozității pubiene, axilare și faciale, dezvoltarea musculaturii scapulare și schimbarea vocii;

— etapa postpubertară corespunzătoare adolescenței durează până la calcifierea cartilajelor de creștere sub influența hormonilor gonadotropi gonadali și tiroidici, ca factori de desăvârșire a maturizării organelor sexuale și a dezvoltării neuro-psihiice. Pubertatea poate fi precoce ori tardivă, de origine hipotalamo-hipofizară sau gonadică, cu repercusiuni de diferite grade asupra comportamentului sexual și fertilității individului.

**Creierul** crește într-un ritm constant, atingând la vârsta de 8 ani 95% din greutatea sa finală. Scizurile și circumvoluțiunile se accentuează în primul an de viață. Mielinizarea căilor eferente are loc în același ritm cu al căilor aferente.

Controlul cortical asupra structurilor subcorticeale este slab la sugar. La vârsta de 6 luni scoarța controlează postura, la 9 luni motricitatea voluntară, la 1 an limbajul, iar la 2 ani controlul cortical se exercită asupra tuturor funcțiilor.

Electroencefalograma nu prezintă elemente de diferențiere între diversele regiuni corticale în primele 3 luni de viață. Ulterior, apare organizarea topografică a activității electrice, mai întâi în zona occipitală și apoi în cele două emisfere cerebrale. Până la vârsta de 18 luni predomină undele delta. După 2 ani apar undele teta și ritmul alfa dominant în perioada copilăriei.

În prima copilărie predomină dezvoltarea și adaptarea senzorială, indispensabilă funcției de percepție și cunoaștere. Aceasta este întregită de dezvoltarea motorie și a limbajului, ca urmare a dezvoltării sistemelor nervos, muscular și osos.

Dezvoltarea psiho-afectivă a copilului este puternic marcată de interacțiunile cu mediul familial și social.

Aprecierarea dezvoltării neuro-psihiice a copilului se poate realiza cu ajutorul „baby testelor” ce utilizează ca repere ale dezvoltării motricitatea, limbajul, comportamentul senzorial și social în funcție de vârstă, la sugar și copilul mic, sau determinând coeficientul de inteligență (QI) și diversele reacții psiho-senzoriale și psiho-motorii în cazul perioadelor a II-a și a III-a ale copilăriei.

Apărarea antiinfecțioasă cunoaște o rapidă dezvoltare postnatală la toate nivelurile. Barierea mecanică naturală oferită de piele și mucoase apare evidentă încă din perioada de sugar.

Imunitatea specifică celulară prezintă o creștere progresivă până la vârsta de 12 ani, după care diminuează. Timusul crește în greutate până la pubertate, iar plăcile Payer cresc numeric până la 20 de ani. Pe de altă parte, imunitatea umorală se dezvoltă după naștere. Sinteza de imunoglobuline G începe la vârsta de 6—7 săptămâni și prezintă o creștere progresivă până la 1 an, când atinge valorile adultului.

Imunoglobulinele M și A se sintetizează de la vârsta de 5—6 zile și cresc lent până la pubertate. Astfel, copilul, deși primește imunoglobuline prin laptele de mamă, se înarmează cu întregul dispozitiv de apărare antiinfecțioasă specifică și nespecifică încă din perioada de sugar.

## 17. FIZIOLOGIA SENESCENTEI

### Motto:

Din momentul în care ne naștem, timpul începe să ne ia viața înapoi.

(Seneca)

### 17.1. DATE GENERALE

Vârsta, ca durată a vieții, reprezintă timpul scurs de la naștere și până la o anumită etapă a existenței sau până la moarte. Ea prezintă o serie de particularități biologice, psihologice și mentale, specifice etapelor evolutive ale vieții, a căror cunoaștere este indispensabilă diferențierii normalului de patologic.

Prelungirea duratei medii de viață din ultimele decenii, însoțită de creșterea numărului de persoane a căror vârstă depășește 60 de ani, ridică o gamă variată de probleme specifice atât de sanogenetă, cât și de patogenetă a omului vârstnic. Dacă la începutul erei creștine vârsta medie la moarte varia, în lipsa mijloacelor de protecție sanitară, socială și tehnologică, în jurul a 30 de ani, la începutul secolului nostru aceasta era de 45—50 de ani, pentru ea spre sfârșitul lui să depășească 70 de ani (fig. 451).

În decursul actualului secol, omenirea a parcurs trei principale etape pe plan de morbiditate și de asistență sanitară. După o primă etapă do-

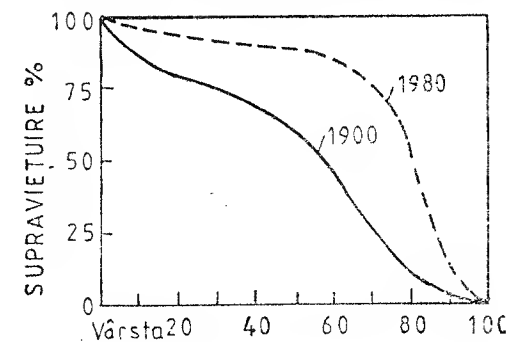


Fig. 451. Modificările curbei de supraviețuire în ultimii 80 de ani.

minată de boli infecțioase (tuberculoză, variolă, difterie, febră tifoidă etc.), a urmat etapa bolilor cronice (ateroscleroză, diabet, cancer etc.), care face loc actualmente celei de a treia etape, reprezentată de tendința la creștere a duratei medii de viață. În 1985, ponderea populației de peste 60 de ani era de 16,2% în America de Nord și de 17,6% în Europa. În România, îmbătrânirea demografică s-a accentuat după cel de al doilea război, deși prezintă o evidentă întârziere față de țările din apusul Europei. Ea a crescut de la 6,9% în 1930, la 15,6% în 1990.

Fenomenul îmbătrânirii demografice, fiind dependent de nivelul dezvoltării social-economice, va atinge indici de îmbătrânire de peste 20% în țările avansate până în anul 2000. În țara noastră se estimează că ponderea populației vârstnice va ajunge în anul 2000 la aproximativ 18%, iar durata medie de viață va fi de 70,3 ani. Ponderea crescândă a populației vârstnice impune cunoașterea particularităților funcționale ale senescenței fiziologice.

*Senescența*, ca proces biologic de îmbătrânire (de la latinescul *senescere* = a îmbătrâni), poate fi definită drept suma tuturor modificărilor (schimbărilor) morfo-funcționale cumulate în timp și care duc, în cele din urmă, la fenomene involutive de uzură, deteriorare și degradare progresivă, incompatibile cu viața. Spre deosebire de alterările generate de stări patologice, denumite procese patogene, cele realizate de senescență *per se*, în afara stării de boală, poartă denumirea de procese eugerice.

La rândul său, bătrânețea, ca stadiu evolutiv de vârstă, reprezintă ultima etapă a ontogenezei (vârsta a treia), cu fiziologie proprie. În funcție de numărul anilor, OMS împarte persoanele aparținând vârstei a treia în vârstnici (60—75 de ani), bătrâni (76—90 de ani) și foarte bătrâni (peste 90 de ani).

În general, procesele eugerice de îmbătrânire afectează în mod diferit structura și funcțiile diverselor țesuturi și organe. În timp ce funcțiile de „rezervă” și masa tisulară activă se reduc progresiv, funcțiile vitale persistă. Alterările survenite privesc fie degradarea unor structuri anatomice însoțită de supraviețuirea altora prevăzute cu o activitate compensatoare, ca în cazul nefronilor sau al fibrelor musculare, fie pierderea continuă de neuroni, urmată de scăderea progresivă a performanțelor senzitivo-senzoriale și comportamentale.

La baza lor stau perturbări biochimice celulare generate de procesele de uzură și alterare a reacțiilor adaptative generale și locale agregate timp îndelungat de solicitările variabile ale mediului extern ostil.

## 17.2. ASPECTE CELULARE ALE ÎMBĂTRÂNIRII

La nivel celular, procesele de senescență se caracterizează prin aglutinarea cromatinei în nucleu, invaginarea membranei nucleare, creșterea numărului de nucleoli și reducerea reticulului endoplasmatic rugos, însoțite de scăderea sintezei proteice. Un rol determinant deține reducerea

numărului, mărimii și activității oxido-reductoare a mitocondriilor, dublată de creșterea conținutului celular în granule pigmentare de lipofuscină. Acumularea progresivă a acestora este urmată de reducerea volumului citoplasmatic și deprimarea proceselor plastice și energetice celulare.

Fibroblastele umane, de exemplu, preluate de la persoane vârstnice și cultivate *in vitro*, prezintă un număr mult mai limitat de diviziuni celulare decât cele recoltate de la tineri. Conținutul acestora în 5'-nucleotidază și cGMP crește odată cu vârsta, în timp ce cAMP scade. Modificarea raportului existent între cAMP și cGMP pare a fi unul din indicii metabolici de îmbătrânire la nivel celular.

Printre alterările celulare produse de senescență figurează și cele de la nivelul sistemului limfoid, implicat în reacțiile de apărare imunitară. Îmbătrânirea se însoțește de fenomene de imunodeficiență, ca urmare atât a involuției timice și reducerii numărului și activității limfocitelor T indispensabile imunității celulare, cât și a formării de autoanticorpi și țesut amiloid din lanțurile ușoare ale imunoglobulinelor.

Din exemplele date rezultă că îmbătrânirea nu are o cauză unică. Diferențierea structurală, metabolică și funcțională celulară este dublată de procese de îmbătrânire, diferențiată la nivel celular și tisular, ale căror intensitate și convergență duc cu timpul la disfuncție terminală.

### 17.2.1. TEORII PRIVIND ÎMBĂTRÂNIREA BIOLOGICĂ

Dintre numeroasele teorii (autoimună, mutației somatice, erorii, radicalilor liberi etc.) care încearcă să explice mecanismul de producere a fenomenului complex de îmbătrânire celulară, vor fi menționate doar ultimele două. Prima, cunoscută sub denumirea de *teoria erorii genice*, se referă la alterarea sintezei proteice, ca urmare a defectelor survenite la nivelul genomului în transcripția informației de la ADN nuclear la ARN în moleculele de protein-enzime nou-formate. Conform ipotezei genelor determinante ale longevității (Cutler, 1982), îmbătrânirea este rezultatul efectelor secundare ale proceselor energo-metabolice normale din timpul vieții. Acestea determină schimbări calitative ale expresiei genice, care duc la alterarea urmată de pierderea stabilității reacțiilor enzimo-chimice de diferențiere și dezvoltare celulară. Rezistența acestora la căldură, de exemplu, este mai redusă în cazul persoanelor vârstnice decât a enzimelor recoltate de la tineri. Dacă este vorba de o eroare a sintezei proteice sau de modificarea conformației structurale a unor protein-enzime celulare implicate în mutațiile somatice rămâne de stabilit. Sigură pare a fi pierderea controlului genic corect, indispensabil proceselor de diferențiere normală generatoare a fenomenului de moarte celulară programată, denumit apoptoză.

Cea de a doua teorie, a *radicalilor liberi*, acordă atenție deosebită produșilor toxici rezultați din reducerea parțială a oxigenului de tipul anionului superoxid ( $O_2^-$ ), peroxidului de hidrogen ( $H_2O_2$ ) și radicalilor oxidril ( $OH^-$ ). Creșterea acestora odată cu vârsta, la nivel tisular, celu-



lar și subcelular, a constituit baza de plecare a cercetărilor clinico-experimentale care atribuie radicalilor liberi derivați din oxigen un rol determinant în senescență. Conținând un electron nepreche, acești radicali liberi sunt puternic reactivi și ușor difuzibili, deși au o durată scurtă de viață.

Ei participă atât la realizarea unor procese fiziologice, cum sunt cele de transducere a energiei luminoase în semnal electric la nivel retinian, cât și la producerea degradărilor celulare, adeseori ireversibile. Acestea din urmă sunt consecințe fie ale distrugerii membranelor celulare, mitocondriale și lizomale prin procese de peroxidare lipidică, fie ale alterării grupărilor tiolice din structura protein-enzimelor tiol-dependente.

Teoria radicalilor liberi derivați din oxigen a senescenței susține că îmbătrânirea este potențial tratabilă cu ajutorul substanțelor antioxidante de tipul vitaminelor C și E. În afara alungirii duratei de viață, antioxidanțele, reducând formarea de radicali liberi, ar produce inhibarea creșterii tumorale și ar întârzia declinul reacțiilor imunologice. Sunt puncte de vedere care atrag atenția asupra toxicității oxigenului și relațiilor de cauzalitate dintre oxigen și bătrânețe.

Referitor la limitele vieții, se știe că, odată cu procesul progresiv de îmbătrânire, are loc o scădere continuă a funcțiilor maxime tisulare și celulare. Potențialul de rezervă a acestora scade anual cu aproximativ 1,5%, fenomen involutiv dublat de reducerea exponențială a capacităților de adaptare, apărare și menținere în limite constante ale mediului intern supus solicitărilor stresante ale mediului extern. Hipoxia, printre altele, determină inhibarea extinderii prin transport activ a calciului intracelular și acumularea sa în mitocondrii și reticulul endoplasmatic, urmată de alterări celulare ireversibile.

Moartea naturală, având determinism genetic ca și nașterea, survine în momentul când metabolismul energetic și funcțiile celulare reduse scad sub 20% din valorile de bază și când echilibrele homeostazice generale și locale nu mai pot asigura reacțiile adaptative metabolice și funcționale ale celulelor beneficiare. Conceptul de moarte naturală, produsă de procesele de involuție și îmbătrânire fiziologică avansată, este adeseori greu de diferențiat de cel de moarte prematură de cauză patologică sau prin accident. Cele două concepte sunt frecvent complementare, încercările de demarcare a acestora fiind arbitrare.

### 17.3. MODIFICĂRI CONFORMAȚIONALE

Prin alterările produse la nivel celular și subcelular, senescența determină modificări de diferite grade, nu numai pe plan metabolic și funcțional, ci și anatomic. Una dintre acestea este reducerea staturală. Pierderea în înălțime începe de la 30 de ani și continuă odată cu vârsta, într-un ritm de până la 1 cm în fiecare decadă. Ea se datorează atât curbaturii spinale și tasării discurilor intervertebrale, cât și aplatizării arcurilor plantare.

Lățimea umerilor scade, de asemenea, la ambele sexe, datorită reducerii masei musculare a deltoizilor, în timp ce circumferința toracală crește ca urmare a scăderii forței elastice pulmonare asupra cuștii toracice.

Greutatea corpului are tendință la creștere în jurul vârstei de 50 de ani, pentru ca, după 60 de ani, să scadă, mai frecvent la bărbat decât la femeie. Fenomenul creșterii ponderale la vârsta medie depinde de alimentație, stilul și standardul de viață. La vârstnici, creșterea greutateii corporale se realizează pe seama acumulării de țesut adipos. Apa, ca principal constituent al organismului, din contră, scade atât din sectorul intracelular, cât și din cel extracelular. Deshidratarea tisulară apare mai evidentă la nivelul pielii (uscăciune, riduri etc.).

La scăderea greutateii corporale contribuie nu numai deshidratarea și reducerea masei musculare, ci și fenomenele de atrofiere parțială a unor viscere (ficat, rinichi). Excepție face doar prostata, a cărei greutate se dublează la bărbatul vârstnic.

### 17.4. MODIFICĂRI FUNCȚIONALE LA NIVELUL DIVERSELOR ȚESUTURI ȘI ORGANE

Ca urmare a modificărilor metabolice și structurale, senescența afectează funcțiile diverselor țesuturi și organe, începând cu sângele și țesuturile de susținere și sfârșind cu organele neuro-endocrine implicate în reglarea și adaptarea organismului la solicitări.

**Sângele**, ca țesut lichid circulant format din elemente figurate suspendate în plasmă, poate prezenta variații de diferite grade ale ambelor sale componente.

— Eritrocitele pe măsură ce îmbătrânesc prezintă modificări biochimice și morfologice care determină scoaterea lor din circulație, după o durată medie de viață de 120 de zile. Ele pierd potasiu și devin fragile la presiune mecanică și osmotică. După 65 de ani poate apărea o scădere a numărului de eritrocite, a hematocritului și hemoglobinei. Viteza de sedimentare a hematiilor și vâscozitatea sângelui cresc ca urmare a modificărilor survenite în concentrația proteinelor plasmatice și, în special, a fibrinogenului. Volumul sanguin se menține în limite constante până la 80 de ani. Peste această vârstă se produce o creștere a raportului dintre volumul sanguin și masa de țesut activ.

Modificări semnificative apar și în cazul seriei albe. Granulocitele, de exemplu, prezintă o creștere a lobulației și conținutului în ARN, dublată de scăderea granulației și limfopoiezei. Numărul și funcțiile trombocitelor rămân nealterate. Hematopoieza scade însă cu vârsta, datorită înlocuirii măduvei osoase roșii cu măduvă galbenă, mai ales la nivelul oaselor lungi.

— Compoziția chimică a plasmii sanguine prezintă modificări minime la vârstnici, reprezentate de scăderea calciului ionizat și a bicarbonaților. După 50 de ani, bicarbonatul plasmatic scade cu aproximativ

10% în fiecare decadă, ducând la reducerea progresivă a pH-ului până la 7,30 în cazul vârstnicilor.

Țesuturile de susținere suferă, de asemenea, modificări odată cu vârsta, determinate de scăderea conținutului în apă și a componentelor sale din spațiile extracelulare în favoarea componentei solide. Ca urmare a acestor modificări, țesutul conjunctiv de suport intercelular își reduce conținutul substanței fundamentale atât în mucopolizaharide, dispuse sub formă de gel hidratat, cât și în proteine fibroase, collagen, elastină și fibre reticulare, sintetizate de către fibroblaste. În țesuturile care asigură mobilitatea, modificările substanței fundamentale privesc acidul hialuronic ca principal component al acesteia, iar, în cele de suport propriu-zis, condroitin sulfatul este afectat în mod predominant.

Maturarea se însoțește de creșterea densității gelului hidratat și de scăderea conținutului în apă al substanței fundamentale. Difuziunea substanțelor prin membrana bazală bogată în glicoproteine și lipide este potențial perturbată, afectând nutriția celulară și procesele de reparație și vindecare tisulară. Ca urmare a solubilității și *turnover*-ului mai redus al collagenului, excreția hidroxiprolinei scade, în timp ce fibrele de collagen cresc ca număr și mărime, devenind mai stabile. Proprietățile mecanice ale acestora schimbându-se, este necesară o forță mai mare pentru a obține extensia lor dar, odată întinse, acestea revin lent la lungimea inițială.

Fibrele de elastină devin, de asemenea, mai rigide odată cu vârsta și se fragmentează sub influența întinderii continue, dând naștere pseudoelastinei. La rândul lor, fibrele reticulare ce se găsesc din abundență la tineri tind să fie înlocuite (ca și fibrele de elastină) de către collagen.

Faza de rigidizare crescândă în cazul vârstei înaintate se însoțește pe plan enzimatic de creșterea concentrației collagenazei, iar pe plan funcțional de reducerea mobilității și performanțelor fizice în general.

Cartilajele se deshidratează prin senescență, transformându-se în fibrocartilaje. Cartilajul articular hialin, care este translucid la tineri, devine opac și galben la vârstnici. Elasticitatea lui dispare, prezentând predispoziție la calcificare și transformare osoasă.

Cartilajele costale devin mai rigide, iar plămânii își pierd capacitatea de destindere datorită fibrozării. Pierderea hidratării nucleului pulpos al discurilor intervertebrale duce la compactarea vertebrelor și la reducerea staturii corporale.

Modificările țesutului conjunctiv produse de vârstă fiind globale, ele afectează în egală măsură și pielea, a cărei elasticitate se pierde progresiv.

Alterarea progresivă a matricei conjunctive influențează și distensibilitatea cardio-vasculară. Cordul devenind mai puțin distensibil, își diminuează contractilitatea, iar arterele elastice devin mai rigide.

Oasele pierd săruri minerale, contrar țesutului fibros predispus la depuneri de calciu. Când pierderile depășesc 10% apar fenomene de osteoporoză la vârstnici. La oasele lungi, pierderea de minerale este asociată cu remodelarea suprafeței periostale. Canalele haversiene se lăr-

gesc, iar spațiul ce se dezvoltă este umplut cu țesut fibros și adipos. Reducerea zonci compacte a oaselor lungi scade rezistența acestora, predispunând la fracturi mai greu vindecabile la senescență.

Pierderea masei osoase este inegală la cele două sexe. Sexul feminin este mai expus la osteoporoză, mai ales după menopauză. Echilibrul dintre activitatea osteoblastică și cea osteoclastică apare perturbat în absența hormonilor estrogeni. În lipsa estrogenilor circulanți se intensifică activitatea osteoclastică a parathormonului, dublată de scăderea absorbției intestinale a calciului, datorită deficitului de vitamină D<sub>3</sub> hidroxilată. Demineralizarea se produce și la nivelul vertebrelor, afectând ambele sexe vârstnice și determinând fie deformarea în cocoasă a coloanei vertebrale, fie tulburări ischemice cerebrale generate de pensarea arterelor din zona cervicală.

Mușchii prezintă scăderea progresivă a masei active până la 30%. Scăderea este neuniformă, interesând într-o măsură mai mare mușchii roșii. Pierderea masei musculare se realizează pe seama reducerii numărului și mărimii fibrelor și este dublată de acumularea lipofuscinei și creșterea conținutului în lipide. Concomitent cu reducerea lungimii fibrelor musculare active, spațiul extracelular crește, umplut fiind cu țesut conjunctiv de susținere. Reducerea forței musculare rezultate poate fi parțial diminuată prin exerciții fizice. Microscopic s-a constatat scăderea numărului de miofibrile și proliferarea tubilor T, iar pe plan biochimic, reducerea ATP, glicogenului și creatin fosfatului.

Electromiograma la vârstnici prezintă scăderea amplitudinii însoțită de prelungirea potențialelor de acțiune individuale și creșterea numărului de potențiale polifazice. Perioadele refractare absolută și relativă, de asemenea, cresc, în timp ce durata latenței, contracției și relaxării se alungește.

Pielea, situată la interfața dintre organism și mediul înconjurător, îndeplinește roluri multiple (teritoriu receptor, barieră impermeabilă, protecție antimicrobiană, suprafață termoreglatoare).

Pe măsură ce pielea îmbătrânește, își reduce capacitatea de reînnoire (care la tânăr și adult nu depășește 2 luni), ca urmare a diminuării numărului de celule germinative. Rezistența joncțiunilor dintre epiderm și corion scade, ca și densitatea melanocitelor, producând paloarea caracteristică vârstnicului. Substanța fundamentală se deshidratează, elementele fibrilare își pierd elasticitatea, iar pielea se subțiază și se încrețește, mai ales la nivelul zonelor cu mobilitate mare, cum este cazul tegumentelor feței. Creșterea și albirea părului, de asemenea, sunt influențate de vârstă. Încărunțirea părului după vârsta de 30 de ani se datorează reducerii activității melanocitelor.

Căderea părului începe la 30 de ani în cazul bărbaților și după menopauză la femei. Secreția glandelor sebacee scade după 60 de ani la femeie și în jurul a 70 de ani la bărbat. Glandele sudoripare devin hiposecretoare, excepție făcând doar cele de la nivelul scalpului.

Formațiunile receptoare cutanate (corpusele Meissner, Pacini etc.) scad ca număr și sensibilitate, deși densitatea terminațiilor nervoase nu pare a fi afectată.

Pierderea țesutului adipos subcutanat în multe părți ale corpului reduce capacitatea acestuia de izolator termic.

Apărarea contra pătrunderii microorganismelor apare diminuată datorită atât uscăciunii pielii, cât și reducerii celulelor Langerhans, prevăzute cu proprietăți reticulo-endoteliale.

**Dinții** cad mai mult din cauza neglijării igienei dentare decât a vârstei. Căderea dinților apare mai frecvent la nivelul maxilarului superior, ca urmare a degradării lor prin cariile sau alterare parodontală. Fluorizarea apei și îmbunătățirea igienei bucale, reducând incidența cariilor și infecțiilor buco-dentare, pot evita sau temporiza edentația vârstnicilor. Procesul de degradare dentară privește atât smalțul, care se pigmentează și se pierde prin atriție, cât și dentina, a cărei activitate odontoblastică reduce cavitatea pulpară până la obstruare completă. La acestea se adaugă slăbirea ligamentelor periodontale, atrofia gingivală și resorbția osoasă de la nivelul zonei alveolare.

Mucoasa bucală prezintă un oarecare grad de atrofiere și uscăciune, ca urmare a secreției mai reduse de mucină și salivă. Papilele filiforme și circumvalate de pe suprafața limbii se atrofiază, diminuând sensibilitatea gustativă cu aproximativ 30% la vârsta de 70 de ani.

**Aparatul respirator** prezintă o gamă variată de modificări ale ventilației pulmonare și schimburilor gazoase de cauză toracică sau parenchimatoasă, alveolo-capilară. Pe măsură ce plămânii avansează în vârstă, volumul ocupat de căile respiratorii crește în detrimentul teritoriului de schimb alveolar. Suprafața alveolară se reduce de la aproximativ 80 m<sup>2</sup> (la 30 de ani) la 65—70 m<sup>2</sup> la vârsta de 70 de ani.

Elasticitatea parenchimului pulmonar diminuează cu vârsta, datorită alterării fibrelor de collagen. Surfactantul pulmonar este, de asemenea, diminuat, ca urmare a reducerii numărului de pneumocite — tip II alveolare, secretoare de surfactant.

Complianța toracelui scade la vârstnici din cauza calcificării cartilajelor costale și accentuării curbării coloanei vertebrale. Ventilația pulmonară se realizează în aceste condiții cu un efort muscular mai intens din partea mușchilor respiratori. Dintre volumele respiratorii, modificări majore în sensul creșterii prezintă volumul rezidual și volumul expirator de rezervă. Ca urmare, capacitatea reziduală funcțională crește, în timp ce capacitățile vitală și inspiratorie scad. Schimburile gazoase la nivel alveolo-capilar, de asemenea, scad, datorită reducerii suprafeței de schimb alveolare. Conținutul în 2,3-difosfoglicerat al hematiilor fiind mai mic, curba de disociere a oxihemoglobinei este mutată la stânga, iar descărcarea oxigenului în țesuturi se realizează mai greu.

**Sistemul cardio-vascular** este afectat de senescență ca urmare a modificărilor survenite la nivelul țesutului muscular și de susținere din cord și vase, cu răsunetul funcțional corespunzător asupra contractilității, distensibilității și elasticității arborelui vascular și a motopompei biologice.

Greutatea cordului raportată la cea a corpului tinde să crească, în timp ce capacitatea de adaptare hipertrofică la diversele solicitări stre-

sante scade. Conținutul miocardic în țesut conjunctiv și pigment lipofuxinic crește odată cu vârsta, iar mitocondriile scad ca mărime. Valvulele cardiace prezintă adeseori depozite calcare și tendință la fibrozare. La nivelul arterelor apar alterări structurale determinate de creșterea collagenului și reducerea țesutului elastic, însoțite de reducerea complianței vasculare. Reducerea expansiunii aortice este compensată de îngroșarea peretelui arterial și de hipertrofia ventriculului stâng după 60 de ani.

Venele devin sinuoase și prezintă varicozități în zonele supuse presiunilor crescute, ca urmare a alterării intimei și tunicii medii. Capilarele prezintă, de asemenea, îngroșări ale membranei bazale, cu consecințe negative asupra schimburilor lichidiene și nutritive tisulare.

La nivelul miocardului, atât faza izometrică, de punere în tensiune a fibrelor musculare cardiace, cât și durata fazei de relaxare sunt prelungite. Platoul potențialului de acțiune a fibrei miocardice este, de asemenea, alungit, ca urmare a alterării dinamicii calciului la nivel celular. Reactivitatea modului sino-atrial și a cardiomiocitelor la stimularea beta-adrenergică scade după 60 de ani.

Procesul progresiv de fibrozare afectează atât celulele nodale, cât și miocardul contractil. Perioada de preejecție și sistola electro-mecanică se lungesc, ca urmare a scăderii forței de contracție a miocardului. Debitul cardiac scade cu aproximativ 1% pe an de vârstă între 20 și 80 de ani, datorită atât hiposistoliei, cât și reducerii frecvenței cardiace. Reacțiile adaptative de tip bradicardizant sau tahicardizant sunt mai slabe la vârstnici decât la tineri și adulți.

Lucrul mecanic al inimii scade cu vârsta, în timp ce rezistența vasculară periferică crește anual cu 1% după 40 de ani, determinând reducerea fluxului sanguin cerebral, splanhnic și cutanat. Scăderea debitului de perfuzie a rinichilor poate atinge după 40 de ani 50% iar a creierului 20%.

La rândul său, presiunea arterială crește, prezentând valori mai mari ale maximei decât ale minimei.

La persoanele foarte vârstnice, presiunea minimă (diastolică) poate chiar scădea. Revenirea la valorile normale atât a frecvenței cardiace, cât și a presiunii arteriale perturbate de un efort oarecare se realizează mai lent la senescență.

**Rinichiul** vârstnic prezintă alterări vasculare și tubulare de diferite grade, compatibile însă cu funcțiile sale depuratorii bazale. Numărul anșelor capilare glomerulare este mai mic, iar arterele arcuate și interlobare devin sinuoase. Capilarele glomerulare degenerate sunt suplate de prezența unor *by-pass*-uri arteriolare, mai ales în glomerulii juxta-medulari. La nivelul vaselor peritubulare apar o serie de benzi musculare longitudinale și înlocuirea musculaturii netede cu collagen. Celulele interstițiale din zona medulară renală sunt înlocuite cu materialul extracelular conjunctiv. Alterarea interstițiului medular, dublată de pierderile glomerulare juxtamedulare, duce la reducerea capacității de filtrare și concentrare a urinei la vârstnici.

Greutatea rinichilor scade progresiv după 40 de ani, atingând în cazul vârstei avansate doar 70% din valoarea constatată la adult. Ca

urmare, debitul sanguin de perfuzie renală diminuează odată cu vârsta. La 80 de ani, perfuzia renală poate scădea până la 50% din cea a adultului tânăr. Pierderea capacității de concentrare a urinei se datorează insuficienței secreției de renină a aparatului juxtaglomerular, cu răsunele corespunzător asupra formării de angiotensină, secreției de aldosteron și hormon antidiuretic.

Capacitatea de a forma și excreta amoniac este, de asemenea, redusă, ca urmare a scăderii reabsorbției tubulare. Participarea rinichiului la menținerea echilibrului acido-bazic este mai puțin afectată și este dependentă de viteza de corecție a celorlalte dezechilibre homeostazice.

**Tubul digestiv** este afectat de senescență pe două principale căi:

1) slăbirea capacității de proliferare și refacere a epitelului tractului digestiv;

2) distrugerea și pierderea de neuroni ai sistemului nervos enteric care coordonează activitatea motorie și pe cea secretorie digestivă prin plexurile submucos și mienteric.

La nivelul *cavității bucale* are loc pierderea progresivă a dentiției, urmată de tulburarea masticăției și reducerea secreției salivare. Protezarea alterează sensibilitatea gustativă și accentuează deficitul secretor de mucus și ptialină salivară.

La nivel *esofagian* pot apărea perturbări ale deglutiției, determinate de lipsa de coordonare a mișcărilor peristaltice cu funcția sfincteriană a esofagului. Ca rezultat al disfuncției respective se produce întârzierea intrării alimentelor în stomac. Sfincterul esofagian inferior, nerelaxându-se la sosirea unde peristaltice, creează senzația de plenitudine substernală și pericolul aspirației la persoanele vârstnice care se alimentează în poziție clinostatică.

La nivelul *stomacului* se constată adeseori fenomene de gastrită atrofică și o prelungire a timpului de golire gastrică.

Testele de stimulare a secreției gastrice pun în evidență o reducere a capacității secretorii după 40 de ani, mai frecventă la bărbați decât la femei. Scăderea acidității gastrice este dublată de cea a secreției de pepsină. În gastrita atrofică se constată uneori reducerea secreției de factor intrinsec și predispoziție la anemie pernicioasă.

Suprafața de absorbție a *intestinului subțire* este semnificativ diminuată la vârstnici, datorită reducerii înălțimii vililor și aplatizării mucoasei. Cu toate acestea, absorbția principalelor nutrienți nu apare tulburată la persoanele vârstnice. Absorbția mai redusă a calciului ține de insuficiența resorbției a vitaminei D.

**Pancreasul** nu prezintă modificări semnificative ale funcției sale exocrine, cu răsunet important asupra digestiei. Intoleranța la lipide a unor vârstnici nu pare a fi de cauză pancreatică.

**Ficatul**, care reprezintă 2,5% din greutatea corporală a adultului, pierde progresiv din greutate începând de la vârsta de 40 de ani. La bătrâni, greutatea ficatului atinge 1,5% din greutatea corporală. Hepatocitele rămase devin mai mari și multinucleate. Deși mai redusă, sinteza

hepatică se menține la un nivel suficient de ridicat. Capacitatea de metabolizare a diverselor droguri este însă mai redusă.

**Intestinul gros** prezintă la vârstnici diferite grade de atrofie a mucoasei, hipertrofia muscularis mucosae și atrofia musculaturii propriuzise. Asociate cu creșterea presiunii lumenale, aceste modificări predispun la producerea diverticulilor.

Pe de altă parte, pierderea de celule nervoase enterice generează fenomene de incoordonare a motilității, ce predispun la constipație. Aceasta este de fapt multifactorială. Constipația vârstnicului are la bază nu numai scăderea tonusului și a motilității colice, ci și creșterea pragului de excitație a receptorilor implicați în reflexul de defecație, precum și regimul cu fibre proteice sau abuzul de laxative.

**Sistemul endocrin**, având un rol primordial în realizarea și menținerea mecanismelor reglatoare și adaptative, prezintă importante schimbări morfo-funcționale la persoanele vârstnice. Acestea țin atât de țesutul glandular specific al unei anumite glande, cât și de formațiunile nervoase coordonatoare ale activității sale secretorii (hipotalamus) și densitatea receptorilor de la nivelul organelor-țintă.

**Hipofiza** nu își modifică greutatea, dar prezintă o reducere a vascularizației și o creștere a conținutului în țesut conjunctiv la persoanele vârstnice. În timp ce cresc celulele cromofobe, scad numeric celulele eozinofile (secretoare de hormon somatotrop și prolactină). Cu toate acestea, conținutul în hormon de creștere al hipofizei anterioare nu se modifică în funcție de vârsta avansată. La persoanele vârstnice, secreția de somatotrop nu mai crește în timpul somnului și nici în efortul fizic, ca la tineri și adulți.

Prolactina plasmatică are tendință la creștere la bărbatul vârstnic și la scădere după menopauză la femeie.

Tirotropina, deși nu prezintă schimbări plasmatice semnificative, răspunsul secretor al hipofizei la administrare de TRH este mai slab.

Corticotropina se menține în limite normale atât la nivel hipofizar, cât și în plasmă, în condiții bazale sau de stres.

Gonadotrofinele (FSH, LH) se mențin la un nivel ridicat la ambele sexe vârstnice, datorită lipsei de control a secreției lor hipofizare de către hormonii periferici prin reacții normale de *feed-back* negativ.

Vasopresina prezintă, de asemenea, valori circulante mai mari la vârstnici decât la tineri, cu răspuns exagerat la stimulii osmotici.

**Suprarenalele** scad ușor în greutate după 50 de ani, cu acumulare de țesut conjunctiv și pigment în tot cortexul. Nivelul glucocorticoizilor, ritmul circadian și capacitatea de răspuns la ACTH rămân normale. Concentrația plasmatică a aldosteronului scade ca urmare a deficitului secreției de renină formatoare de angiotensină aldosteron-eliberatoare. Androgenii scad odată cu înaintarea în vârstă.

**Pancreasul** își menține structura și secreția hormonală bazală în limite normale, dar prezintă un oarecare grad de deteriorare a toleranței la glucoză, ce poate începe la adultul de vârstă medie. Această întâr-

ziere a răspunsului hormonal privește atât secreția de insulină, cât și pe cea de glucagon.

*Tiroida* involuează mai mult pe plan structural decât funcțional. Diametrul folicular, înălțimea epitelului și conținutul folicular în coloid scad, fără modificări semnificative ale secreției tiroidiene. În timp ce concentrația plasmatică a tiroxinei rămâne neschimbată, triiodtironina scade cu vârsta, datorită incapacității de conversie a  $T_4$  în  $T_3$  la nivel hepatic.

La nivelul *paratiroidelor* se produce o acumulare de țesut adipos până la 40% din greutatea glandelor. La bărbat are loc o creștere a secreției de parathormon până la 50 de ani, după care urmează revenirea la valorile inițiale din tinerețe. La femeie, din contră, creșterea se menține și după menopauză, predispunând la osteoporoză.

*Ovariele* prezintă o scădere în greutate și reducerea numărului de foliculi după 30 de ani. Înaintea menopauzei diminuează și capacitatea de formare a corpului galben. Ovulele formate în ultima fază a vieții reproductive au o viabilitate mai redusă, iar riscul abnormalității cromozomiale este mai mare. Lipsa hormonilor ovarieni, dublată de excesul de gonadotrofine circulante, generează simptomele caracteristice climaxului.

*Organele sexuale secundare femele* involuează după 50 de ani. Se realizează pierdere progresivă a collagenului și elastinei, determinând involuția uterului și retracția vaginului și trompelor. În lipsa estrogenilor se produce keratinizarea și uscăciunea mucoasei vaginale. Fenomene involutive apar și la nivelul glandelor mamare, reprezentate de atrofia acinilor glandulari și reducerea țesutului adipos.

*Testiculele* nu-și modifică semnificativ greutatea, deși prezintă o creștere a țesutului fibros în spațiile intertubulare. Secreția celulelor germinative — Sertoli — continuă, iar cea a celulelor interstițiale — Leydig — scade cu vârsta. Ca urmare, producerea de spermă cu un procentaj de până la 70% spermatozoizi activi poate apărea până la 70 de ani, cu tot deficitul secretor progresiv de hormoni androgeni.

*Organele sexuale secundare masculine* prezintă modificări importante odată cu vârsta. Prostata se hipertrofiază progresiv, pe seama acumulării de țesut conjunctiv. Musculatura netedă a penisului se atrofiază, iar veziculclele seminale acumulează cantități mari de pigment granular.

Virilizarea suferă, de asemenea, un proces lent de involuție.

*Sistemul nervos* este afectat de senescență atât pe plan structural, cât și din punct de vedere metabolic, cu consecințe funcționale variabile.

Greutatea creierului scade la vârsta de 80 de ani cu aproximativ 70%, respectiv 100 g, ca urmare a reducerii ariilor corticale, mai ales anterioare. Se produce o pierdere continuă atât de corpi celulari neuronali, cât și de fibre neuronale, estimată la 50 000 de neuroni pe zi din totalul de 10 bilioane. Plasticitatea mare a țesutului nervos cerebral suplează însă aceste pierderi zilnice.

Celulele Golgi de tipul II sunt în mod particular afectate, iar celulele piramidale ale stratului III cortical își pierd dendritele de asociație

orizontală. Cele mai mari pierderi apar în girusurile precentral și temporal superior și în aria striată.

Pierderi similare apar și în cerebel, dar mai tardiv. Nucleii trunchiului cerebral sunt puțin afectați, cu excepția nucleului locus coeruleus, care prezintă pierderi neuronale după 65 de ani.

La nivelul nervilor periferici se înregistrează reducerea fibrelor atât aferente, cât și eferente.

Modificările nervoase produse de senescență afectează nu numai neuronii, ci și celulele gliale. La nivel neuronal, axonii prezintă fenomene de degenerescență neuro-axonală, caracterizate prin lipsa tecii de mielină și prezența unor umflături cilindroxonale. Astfel de procese degenerative pot fi observate la 30% din persoanele vârstnice, mai ales la nivelul cordoanelor medulare posterioare. La nivelul corpului neuronal apare pigmentul autofluorescent lipofuscina, denumită și „pigmentul bătrâneții”, ca produs de peroxidare al elementelor structurale neuronale. De aici, utilitatea vitaminici E în tratamentul oboselii nervoase.

După 60 de ani, numărul microtuburilor neuronale scade, iar la nivelul hipocampusului pot apărea fenomene de degenerescență granulo-vasculară. În locul microtuburilor se produc o serie de împletituri neuro-fibrilare, care sunt de fapt microtubuli aranjați în dublu helix. Aceste modificări sunt caracteristice demenței senile de tip Alzheimer, și se prezintă fie sub formă de zone distincte sau coalescente de plăci degenerative interstițiale.

Degenerarea dendritică cu acumulare de amiloid duce după vârsta de 60 de ani la apariția plăcilor neuritice senile în cortex și mai rar în hipotalamus și sistemul limbic. Neuronii adiacenți pot dezvolta o sinaptogenă reactivă prin înmugurire axonală, restabilind parțial circuitul pierdut. Celulele gliale se hipertrofiază la vârstnici, mai ales în teritoriile sinaptice. Numărul astrocitelor nu este afectat, în timp ce densitatea oligodendroglilor scade.

Mediatorii transmiterii chimice interneuronale sintetizați în corpul neuronal migrează mai lent de-a lungul fibrei axonale la vârstnici, contribuind la creșterea întârzierii sinaptice și la lentoarea răspunsului postsinaptic. Transportul axonal perturbat deține un rol fundamental în geneza bolilor degenerative centrale și periferice. Alterarea proceselor metabolice ale sintezei, transportului, eliberării sau acțiunilor exercitate de substanțele mediatore în teritoriile postsinaptic și presinaptic influențează profund reacțiile comportamentale și sistemele reglatoare neuro-umorale centrale.

Sistemul colinergic cerebral este implicat la vârstnici atât în scăderea capacității de memorare, cât și în producerea parkinsonismului și bolii Alzheimer. Spre deosebire de colin acetilază care scade, activitatea acetil colinesterazei crește. Rezultatul este reducerea conținutului în acetilcolină al creierului la vârstnici.

Enzimele implicate în biosinteza catecolaminelor, de asemenea, scad cu vârsta, în timp ce monoaminoxidaza (MAO) prezintă o activitate mai

intensă. În felul acesta, concentrația noradrenalinei în creierul mijlociu scade cu 40—50% după 70 de ani. Conținutul în dopamină al căilor nigro-striate fiind într-o continuă scădere, după 60 de ani stă la baza tremurului parkinsonian. Acesta beneficiază parțial de tratamentul de substituție cu L-DOPA și inhibitori ai MAO.

Reflectivitatea medulară apare deprimată, iar timpul de reacție se alungește cu aproximativ 30% la vârstnici.

Sensibilitatea senzitivo-senzorială prezintă, de asemenea, importante modificări. Sensibilitatea cutanată scade, ca urmare a degradării receptorilor încapsulați și a discurilor Merkel. Pragul crescut al sensibilității dureroase este inversat la persoanele foarte vârstnice, din cauza degradării pielii și a expunerii unui număr mai mare de fibre nervoase libere la stimulii nociceptivi.

Sensibilitatea proprioceptivă își pierde acuratețea datorită atât reducerii numărului de receptori din capsulele articulare, cât și deteriorării fibrelor nervoase din cordoanele posterioare.

Diminuarea auzului și văzului are o evoluție linară cu vârsta și se datorește modificărilor survenite nu numai la nivelul segmentului receptor periferic, ci și al căilor eferente și proiecțiilor corticale ale analizorului senzorial respectiv.

În cazul auzului, membrana timpanică devine mai rigidă, ca urmare a creșterii rigidității lanțului de oscioare. Atât membrana bazilară, cât și membrana Reissner sunt mai groase, datorită depozitării lipidice și dezvoltării țesutului conjunctiv. Alterări progresive au loc la nivelul organului Corti și neuronilor căii auditive.

Scăderea sensibilității auditive la vârstnici este mai evidentă pentru frecvențele înalte.

Vederea este afectată de senescență pe mai multe căi. Dispariția grăsimii retroorbitare determină recesia globului ocular.

Pierderea de țesut elastic al sprâncenelor și pleoapei superioare pre-dispune la ptoză și ocluzie a câmpului vizual superior. Corneea devine mai sferică și mai subțire, ca urmare a pierderii de endoteliu cornean. Camera anterioară devine mai mică, ca rezultat al îngroșării cristalinului, în timp ce diametrul pupilei este redus, diminuând cantitatea de lumină ajunsă la retină. La 60 de ani, lumina ce ajunge la retină reprezintă doar o treime din cea de la vârsta de 20 de ani.

Umoarea apoasă prezintă o pigmentație autofluorescentă de culoare gălbuie. Cea mai evidentă modificare a acuității vizuale la vârstnici este presbiopia, reprezentată de pierderea acomodării la vederea de aproape, ca urmare a reducerii flexibilității cristalinului și creșterii diametrului său antero-posterior. Acomodarea se realizează mai lent, datorită scăderii forței contractile a mușchilor ciliari. Corpul vitros își pierde hidratarea, favorizând formarea unor componente mucoide, observate sub formă de flocoane în câmpul vizual.

Densitatea receptorilor retinieni scade mai ales la nivelul foveei centrale, ducând la diminuarea acuității vizuale. Procesele fotochimice

ale vederii scad în intensitate odată cu vârsta, afectând adaptarea la întuneric și lumină.

Aparatul vestibular prezintă adeseori semne de degenerare a maculei de la nivelul saculei și utriculei. Datorită acestui fapt, persoanele vârstnice sunt mai rezistente decât tinerii adulți la răul de mișcare.

Reacțiile somato-vegetative induse de proba rotatorie sunt mai lente și mai slabe la vârstnici, ca urmare a reducerii eliberării mediatorilor chimici și acțiunii lor specifice la nivelul organelor efectoare.

În general, senescența, reducând reactivitatea atât a teritoriilor receptoare, cât și a centrilor, căilor și organelor efectoare realizează stabilirea și menținerea echilibrelor homeostazice ale vârstnicului la un nivel mai scăzut decât al adultului tânăr, compatibil însă cu starea de sănătate, adeseori greu de diferențiat de sfera patologicului. Diferența între senescența fiziologică și cea patologică poate fi stabilită numai de către clinician, pe baza examenului clinic și paraclinic, de explorare funcțională, instrumentală și biochimică de specialitate.

Pentru a menține starea de sănătate a vârstnicului în limitele senescenței fiziologice, grevată de multiple deficite morfo-funcționale posibile, este necesar să se țină seama că activitatea fizică și intelectuală apare benefică marilor funcții ale organismului și vitalității.

Viața activă adecvată vârstei exercită efecte sanogenetice atât pe plan biologic, cât și din punct de vedere psihologic. Ea asigură normalitatea funcțiilor somato-vegetative, comportamentale și ideative și, totodată, pune la adăpost de fenomenele depresive provocate de sedentarism și solitudine.

Întregind viața activă cu măsuri igienico-dietetice, pentru a se evita riscul hiperponderabilității sau îmbolnăvirii și, la nevoie, cu proceduri kineziterapice corespunzătoare vârstei (mișcare în aer liber, gimnastică respiratorie, masaj local sau general etc.), se pot adăuga „ani vieții și viață anilor“.



## 18. FIZIOLOGIA APARATULUI LOCOMOTOR

Rezultat al unei îndelungate filogeneze și al unei ontogeneze nu mai puțin complicate, corpul omenesc și-a dezvoltat un dispozitiv de postură și mișcare adecvat activităților sale complexe prin interacțiunea sa continuă cu mediul înconjurător. Acesta a fost asimilat, în accepțiunea modernă, cu noțiunea unui adevărat aparat locomotor, dotat cu roluri statice și kinetice, pe cât de multiple și diverse, pe atât de importante.

### 18.1. MIȘCAREA, POSTURA ȘI DEZVOLTAREA FUNCTIEI LOCOMOTORII

Înțeasă în sensul deplasării ansamblului organismului sau al unor părți din acesta în spațiu, activitatea locomotorie ia formele cele mai diferite în cursul dezvoltării filogenetice. De la mișcarea de cicloză ameboidă, ciliară sau flagelară a organismelor monocelulare prevăzute cu dispozitive contractile nemusculare (pseudopode, membrane ondulate, cili și flageli), motricitatea a câștigat treptat noi atribute în cadrul activității contractile a celulelor musculare înalt diferențiate.

Dotate cu structuri contractile distincte (miofibrile), aceste celule au devenit capabile fie de o activitate autonomă (miocard, mușchi netezi) modulată de sistemul vegetativ, fie de o activitate voluntară (mușchi striat scheletic) inițiată și adaptată celor mai variate cerințe de către sistemul nervos somatic.

Perfecționarea continuă a locomoției, în strânsă conexiune cu cea a sistemului nervos somatic și vegetativ, a permis organismelor animale, în evoluția lor filogenetică, să dispună de posibilități din ce în ce mai complexe de activitate motorie statică și dinamică în lupta lor pentru satisfacerea în primul rând a instinctelor vitale de hrănire, apărare și perpetuare.

Începând de la statica și mișcarea reptiliană, caracteristică târâtoarelor, și trecând prin „cvadrupedia” animalelor patrupede și „brahiția” primatelor, centrul de greutate a suferit o deplasare spre partea posterioară a corpului, ajungând ca la specia umană să fie localizat la nivelul trunchiului, în dreptul celei de-a doua vertebre lombare. Aceasta a oferit omului un tip net evoluat de postură și locomoție, denumit „bipedie”, care permite poziția verticală și folosirea în mod obișnuit a membrilor inferioare pentru statică și mișcare.

Încă din viața uterină, ființa umană este dotată cu necesitatea reflexă a mișcării, care se face simțită chiar de la sfârșitul primei jumătăți a sarcinii.

Odată cu nașterea, copilul face o serie de mișcări dezordonate, care au la bază o simplă înlanțuire de reflexe dobândite filogenetic.

Începând de la prima lună și până la vârsta de 5 ani, funcția locomotorie parcurge o lungă și complicată cale de dezvoltare, care reflectă în bună parte evoluția filogenetică a posturii și locomoției la animale.

Legată de formarea unui ansamblu de deprinderi posturale și kinetice elementare, locomoția are, la rândul său, o influență hotărâtoare asupra dezvoltării vorbirii, gândirii și tuturor celorlalte activități nervoase superioare proprii ființei umane.

## 18.2. ELEMENTE DE MORFO-FIZIOLOGIE OSOASĂ

Participant activ la evoluția anatomică și la realizarea unei forme normale a corpului, aparatul locomotor dirijează întreaga activitate stato-dinamică de postură și mișcare a organismului în cele mai variate circumstanțe de solicitare.

El este alcătuit în principal din două sisteme bine distincte, unul cu rol de susținere și de mobilizare pasivă, reprezentat de sistemul de pârghii osteo-articulare, și altul care acționează activ asupra primului, format din ansamblul de mușchi cu nervii lor motori, cunoscut sub numele de sistem neuro-muscular.

Pentru o mai bună sistematizare în sens analitic și sintetic, se vor prezenta mai întâi cele două dispozitive (osteo-articular și neuro-muscular), cu caracteristicile lor morfo-funcționale esențiale, urmând ca în final să fie expuse succint unele date referitoare la mecanismele posturii și locomoției umane, cât și ale mijloacelor de reglare și adaptare pentru diversele activități motorii inițiate de organism prin aparatul său locomotor.

### 18.2.1. OSUL CA ȚESUT ȘI MATERIAL

Oasele sunt incluse, alături de ligamente, tendoane și cartilaje, în clasa țesuturilor conjunctive și reprezintă o importantă parte atât a suportului mecanic și de menținere a integrității structurale scheletice, cât și a celui de transmitere a forței de la elementele active (neuro-musculare) la cele pasive (osteo-articulare) ale aparatului locomotor.

Ca și celelalte componente conjunctive, din punct de vedere structural oasele sunt compuse din două compartimente majore: celule și matricea extracelulară. Celulele (condroblaste, condrocite, osteoblaste, osteocite și fibroblaști) ocupă 3% din volumul total osos și iau parte la sinteza și secreția componentelor organice; acestea sunt asamblate într-o rețea distinctă, organizată sub forma unei matrice extracelulare, în care componenta organică osteoidă este puternic mineralizată și vasculari-

zată. Conținutul hidric reprezintă 80% din volumul total osos; 65% din greutatea uscată este reprezentat de minerale și 35% de matricea organică, în care derivații de collagen sunt majoritari (95%).

#### 18.2.1.1. Componentele celulare

Exceptând osteoclastele, restul celulelor scheletului și musculaturii derivă din celulele mezenchimale nediferențiate de origine mezodermică. Acestea se diferențiază în cartilaj, țesut osos, țesut fibros și muscular sau anumite celule hematopoietice. Câteva precizări asupra caracteristicilor funcționale ale componentelor celulare se impun de la sine.

1) **Condroblastele** sunt condrocite imature izolate, neînconjurate încă de o matrice cartilaginoasă, care este secretată pe măsura maturizării și diferențierii în condrocite.

2) **Condrocitele** prezintă o bogată activitate sintetică (colagen II, fibre reticulare sau elastice, glicozaminoglican sulfat, condroitin sulfat, elastină etc.), generând cartilajul hialin, fibrocartilajul, cartilajul elastic și cel epifizar.

3) **Osteoblastele** alcătuiesc un strat continuu la suprafața de formare a osului nou, având funcțiile de sinteză și secreție a osteoidului. Acesta reprezintă matricea organică a osului (bogată în collagen, proteoglicani și alte proteine noncolagene), în care, după maturizare, își fac loc treptat procesele de mineralizare și remodelare osoasă.

Prin dispunerea osteoidului în straturi succesive, cu diverse orientări, se conferă osului o mare rezistență mecanică la torsiuni, întinderi și compresii, solicitări considerate ca factori esențiali ai restructurării scheletului în timpul creșterii prin remodelare osteolitică și osteo-sintetică.

4) **Osteocitele** sunt la origine osteoblaste înconjurate în totalitate de osteoidul mineralizat, între care există un spațiu amorf mineral osos — lichid interstițial bogat în ioni de calciu și potasiu. Suprafața mare de contact a acestui spațiu cu rețeaua capilară atestă rolul său important în homeostazia minerală.

Deși sunt plasate în profunzimea scheletului, osteocitele nu rămân izolate (asemeni condrocitelor), prezentând multiple joncțiuni intercelulare strânse. Prin lichidul extracelular care circulă în spațiile perivascularale ale canalelor Havers, în canalicule și lacune, osteocitele primesc nutrimente, oxigen și mesaje hormonale (parathormon; calcitonină; hormoni steroizi, glucocorticoizi, adenohipofizari), participând la remanierea osoasă și reglarea metabolismului mineral.

5) **Osteoclastele** provin din linia celulară limfoidă, din care fac parte și monocitele periferice și macrofagele tisulare. Precursorii osteoclastelor de origine extrascheletală migrează pe cale circulatorie de la nivelul splinei și ficatului în os, unde, după proliferare și diferențiere, fuzionează cu alte osteoclaste pentru a forma celule gigante.

Date substanțiale atestă intervenția osteoclastelor în procesul de resorbție osoasă, care este inițiat prin activarea lor de către hormonul

paratiroidian sau alte proteine de tipul factorului de activare osteoclastic.

Osteoclastele activate manifestă o intensă activitate microvilară, ducând, prin digestia enzimatică de suprafață și endocelulară lizozomală, la degradarea materialului osos și descărcarea în *pool*-ul metabolic general a ionilor și aminoacizilor eliberați. Încetarea activității osteoclastelor și dispariția lor este compensată de osteoblaste, care intervin în procesul de neoformare osoasă la nivelul cavităților lăsate de osteoclast.

6) **Fibroblaștii** sunt celule conjunctive fusiforme care populează țesutul conjunctiv dens și rarefiat, zonele externe ale periostului, ligamentele și tendoanele. Au un rol important în sinteza collagenului de tip I (în ligamente și tendoane) și a celui de tip III (în fibroblaștii perivasculari), simultan cu o sinteză marcată de proteoglicani.

Fibroblaștii manifestă o mare capacitate de creștere și regenerare, fiind implicați în cicatrizările fiziologice și patologice și răspunsurile inflamatorii reactive ca un important factor de autoapărare.

#### 18.2.1.2. Matricea extracelulară

Este reprezentată prin componenta organică numită osteoid, sintetizat și secretat de osteoblaste, și care constituie suportul principal al componentei anorganice — „mineralul”.

**Osteoidul** este compus majoritar din macromolecule (colagen tip I, proteoglicani, elastină, fibronectină etc.) și proteine non-colagenice (osteonectina, proteina morfogenetică osoasă, sialo- și fosfoproteine de tip osos și osteocalcina), acestea din urmă constituind componenta majoritară din oase, cartilaje și ligamente.

**Colagenul** este componentul major al matricei organice, reprezentând 30% din proteinele întregului organism, 6% din greutatea corporală, 90% din greutatea uscată a osteoidului și 70% din cea a tendoanelor. Moleculele de colagen sunt constituite din lanțuri alfa-polipeptidice (de 1055 aminoacizi), bogate în glicină, prolină și hidroxiprolină și asamblate în triple alfa-superhelixuri de tropocolagen. Prezintă o mare diversitate de distribuție și proprietăți determinate genetic, moleculele de colagen osos sunt puternic mineralizate, în timp ce, la nivelul altor structuri, acestea rămân nemineralizate (tendon) și devin chiar transparente (corne).

**Proteoglicanii** sunt macromoleculele mucoproteice constituite din 5% proteine și 95% glicozaminoglicani, reprezentând 1% din greutatea uscată a osului, tendoanelor și ligamentelor și 10% din cea a cartilajului articular (concentrație maximă în discul intercalar).

Prin umflare hidrică, proteoglicanii ocupă o mare parte din spațiul extracelular, transformând matricea organică într-un gel puternic structurat, ceea ce conferă elasticitatea și vâsco-elasticitatea structurilor cartilaginee. Pe de altă parte, agregatele de proteoglicani inhibă calcifierea cartilajelor.

**Glicozaminoglicanii (GAG)**, cunoscuți anterior ca mucopolizaharide, sunt formați din lanțuri liniare polizaharidice, structurate din unități

dizaharidice succesive cu grupări sulfatate sau carboxilice. Un număr de șase componenți este considerat ca fiind foarte important: acid hialuronic, condroitin 4- și condroitin 6-sulfat, dermatan sulfat, heparan sulfat și keratan sulfat.

• Acidul hialuronic reprezintă coloana vertebrală a agregatelor de proteoglicani, fiind constituenții majori ai sinovialei, umorii apoase și, în parte, al cartilajului și pielii. Un important rol îl are și în embriogeneza sau regenerarea tisulară, determinând umflarea matricei, migrația celulară și fixarea matriceală a calciului.

• Condroitin sulfatii sunt, la rândul lor, constituenți majori ai GAG, cu precădere în țesutul embrionar și cartilaj, dar și în piele și os. Calcificarea endondrală este însoțită de o reducere a concentrației de condroitin sulfat la nivelul trabeculelor cartilaginee longitudinale.

**Mineralul osos** reprezintă componenta anorganică (minerală) a matricei extracelulare, având numeroase caracteristici chimice similare mineralului geologic, numit hidroxiapatită.

**Compoziția mineralului osos** reprezintă două treimi din materialul osos și este predominată de sărurile de calciu, în special sub formă de fosfat de calciu (51,04%). În raport cu cantitatea totală din organism, mineralul osos include 99% calciu, 85% fosfor, 66% magneziu și 60% sodiu. Proporțiile se modifică cu vârsta, astfel încât, dacă inițial cristalele osului nou includ hidrogen fosfat dehidrat de calciu, la maturare grupele fosfat acide dispar și crește conținutul în calciu.

• Sărurile de calciu (în special fosfat de calciu) participă la mineralizarea osteoidului prin includerea lor încă din faza inițială în rețeaua cristalelor de mineral.

• Ionii de magneziu, stronțiu și plumb sunt ușor încorporați în ochiurile rețelei cristaline, mai ales la copii. Fluorurile scad solubilitatea cristalelor și au un efect benefic, mai ales în tratamentul osteoporozei și al cariei dentare.

**Mineralizarea osului** reprezintă un proces general de depozitare ionică în țesuturile biologice, în general, și în cel osos, în particular, termenul fiind asimilat uzual cu cel de calcifiere (calcificare), în sensul acumulării de mineral în substratul biologic. Acest proces ia parte la realizarea osteogenezei, respectiv formarea țesutului osos, care implică diferențierea celulelor osoase din precursorii mezenchimului, formarea osteoidului ca substrat biologic pentru mineralizarea matricei organice, urmată de remodelare, ca etapă importantă pentru formarea și definitivarea osului ca structură stabilă și labilă.

Mineralizarea și formarea osului se desfășoară în patru etape principale: (1) modificarea matricei; (2) nuclearizarea cristallului; (3) creșterea cristallului; (4) remodelarea.

1. **Modificarea matricei** se produce atât în cartilajul de creștere care se mineralizează, cât și în osteoid, deși există diferențe între celule, colagen și proteinele matriceale. Parțial, procesul pare să fie sub controlul condrocitelor și osteoblastelor, care sunt implicate în producerea unor structuri osteo-membranare, extracelulare, denumite „vezicule matri-

ceale". Acestea servesc ca locus inițial de mineralizare în cartilajul de creștere și alte țesuturi prin conținutul lor în fosfatază alcalină și pirofosfatază, care duc la scăderea fosfoproteinelor și pirofosfaților și cresc concentrația locală de fosfați și a calciului de origine mitocondrială.

2. **Nuclearizarea cristalului** este etapa care decurge cu apariția primelor cristale minuscule de mineral, detectate atât în interiorul veziculelor matriceale, cât și în zonele excavate ale fibrelor de collagen.

3. **Creșterea (proliferarea) cristalului** evoluează rapid și este orientată prin prezența fibrelor de collagen.

4. **Remodelarea** urmează imediat proliferării cristalului prin resorbția osteoclastică, cu creșterea activității fosfatazei acide, urmată secvențial de osteoformare osteoblastică prin înlocuirea țesutului osos distrus cu altul nou la nivelul suprafeței periostale, în corticală și osul lizat. Reparația osoasă regenerativă completă post-fractură sau după alte procese distructive este asigurată de formarea și restructurarea unei arhitecturi normale prin remodelare.

**Rolul funcțional al matricei extracelulare.** Ca material, osul este un amestec de compuși organici (1/3), reprezentați în special de oseină, și compuși anorganici (2/3), reprezentați de mineralul osos, ai cărui constituenți majoritari sunt sărurile de calciu.

Această compoziție conferă osului o rezistență la compresie similară unui beton armat (cu fibrele de collagen în rolul barelor de metal și matricea minerală ca ciment). În acest sens, osul este dur, dar ușor; necesită o forță de încovoiere similară stejarului și, respectiv, de tensiunare, ca cea a fierului turnat.

Predominanța în scheletul copiilor a materiei organice, recte a oseinei, conferă elasticitate oaselor, explicând raritatea fracturilor la tinerete. Creșterea proporției de mineral spre bătrânețe se însoțește de creșterea fragilității, ceea ce explică fracturarea frecventă a oaselor la vârstnici.

#### 18.2.1.3. Bazele morfo-fiziologice ale formării, creșterii și dezvoltării sistemului osos

**Formarea oaselor.** Este un proces complex de formare a materialului osteogen prin două variante esențiale: intramembranară și endocondrală (cu alternativa pericondrală sau periostică).

a) **Osteogeneza intramembranară** implică osteoblastele diferențiate direct din mezenchim, care secretă matricea osteoidă utilizată ca substrat pentru mineralizare. Acest tip de osteosinteză stă la baza formării oaselor craniului și masivului facial, parțial a claviculei și mandibulei, cât și a întregului țesut periostic.

b) **Osteogeneza endocondrală** asigură formarea restului scheletului din țesut cartilagos. Procesul are loc pe modelul cartilagos, trecând prin stadii succesive spre maturare. Inițial se produce o hipertrofie a condrocitelor din zona centrală a diafizei, urmată de invazia în teritoriu a vaselor nutritive, apariția centrilor primari de osificare și, în final, formarea centrilor secundari de osificare epifizară.

Creșterea osoasă este însoțită de mărirea masei și grosimii oaselor prin depunere periostică în cadrul procesului de osificare intramembranară, în timp ce canalul medular se extinde prin resorbție endostală, iar oasele se alungesc prin osificare endocondrală.

Discul cartilajului de creștere dintre diafiză și epifiză, ca parte integrală a plăcii de creștere, este sediul osificării endocondrale. Prezintă zone distincte de osteogeneză la nivelul suprafețelor epifizare și diafizare, unde procesul de osteoformare este mai rapid.

**Factorii de control ai creșterii, modelării și maturării osoase.** Procesele fundamentale de creștere și maturare osoasă sunt sub controlul permanent a numeroși factori modulatori, la care se adaugă zestrea genetică — evoluția ontogenetică și neonatală, factorii nutriționali-metabolici, biochimici, farmacologici, circulatori, de vârstă și, în mod particular, cei biomecanici din solicitările fizice.

**Factorii modulatori ai creșterii osoase** sunt modulatori organici ex-nutriționali ai modelării și remodelării din timpul creșterii osoase, prin facilitarea fie a resorbției, fie a osteoformării:

— factorii stimulatori ai *osteolizei* sunt de natură hormonală: parathormon, glucocorticoizi sau o serie de factori locali în care se includ — factori de creștere de tip epidermal (EGF), fibroblastic (FGF), transformator (TGF), factorul de activare a osteoclastelor, prostaglandine de tip E;

— factorii stimulatori ai *osteosintezei* au trei surse:

- umorală: insulina, STH, somatomedina-C [IGF-I (*insulin-like growth factor*)], hormonii tiroidieni;
- osoasă: proteina (factorul) morfogenetică osoasă (BMP), factorul de creștere scheletic (SGF), factori de creștere derivați din os (BDGF);
- tumorală (factorul carcinomului prostatic, factorul carcinomului de sân).

**Mecanismele modulatorie:**

— Hormonul de creștere (STH) acționează indirect, prin somatomedina-C, care mărește sinteza de ADN și collagen și, în același timp, stimulează oxidarea glucozei, transportul de oxigen și sinteza proteinelor.

(STH) hipofizar stimulează predominant osteoformarea, cu creșterea osului în lungime și grosime. Deficitul la copil întârzie creșterea (nanism hipofizar), iar excesul (adenom eozinofil hipofizar) antrenează prepubertar gigantismul, iar postpubertar acromegalia. În ultimul caz, creșterea în grosime a osului se realizează prin stimulare osteoblastică subperiostică.

— Hormonul tiroidian este indispensabil creșterii: deficitul său la copil perturbă creșterea și maturarea scheletului, prin întârzierea osificării endocondrale și a cartilajelor de creștere epifizare, frânând mai ales apariția centrilor secundari ai osificării (disgenezia epifizară, din mixedemul infantil).

— Hormonul paratiroidian stimulează resorbția osoasă prin activarea osteoclastelor și inhibarea osteoblastelor.

Atât tiroxina, cât și parathormonul, prin creșterea resorbției osteoclastice și periostale, simultan cu scăderea absorbției intestinale a calciului și intensificarea calciuriei, ocupă un loc important în controlul mineralizării și morfogenezei osoase.

— Insulina operează prin numeroase enzime biosintetice, crescând direct sinteza de collagen în osteoblaste. Calcitonina favorizează osteoformarea prin inhibarea resorbției osoase.

De menționat că hormonul de creștere, hormonul paratiroidian (PTH), insulina și vitamina D influențează deopotrivă creșterea și metabolismul osos la nivel molecular prin stimularea sintezei de collagen, osteocalcină și alte fosfoproteine. La nivel celular, acești hormoni afectează procesele de depozitare și degradare matriceală, iar la nivel tisular interferează raportul de cuplare resorbție (osteoliză)—formare (osteosinteză).

— Cortizonul și glucocorticoterapia prelungită, tiroxina și PTH favorizează resorbția osteolitică. Cortizonul reduce osteoformarea prin inhibarea sintezei de collagen, diminuarea absorbției calciului cu creșterea tranzitorie a calciuriei. Excesul de glucocorticoizi, prin inhibarea osteoformării, reduce masa osoasă (osteoporoza indusă de cortizol) în paralel cu efectele hipocalcemice sus-menționate și întârzierea creșterii (boala Cushing, hipercorticism terapeutic etc.).

— Hormonii sexuali (estrogeni, androgeni, anabolizante de sinteză) favorizează cu precădere osteoformarea.

- Androgenii stimulează maturarea scheletului și creșterea, probabil prin favorizarea anabolismului proteic, sugerând implicarea lor în pușul de creștere postpubertar. Hiperandrogenismul, prin sudarea prematură a cartilajelor de creștere, ar explica statura redusă a subiecților.

- Estrogenii prezintă efecte mai reduse, dar dozele mari accelerează maturarea scheletului.

**Factori nutriționali — metabolici:** aportul nutritiv normal de protide, calciu și fosfor, alături de vitaminele C și D ar favoriza osteoformarea și creșterea osoasă, dat fiind rolul lor în organizarea colagenică a matricei extracelulare (vitamina C) și în mineralizare (vitamina D).

Insuficiența sărurilor fosfo-calcice și a vitaminei D în timpul creșterii, cu un nivel scăzut al fosfatului extracelular, favorizează resorbția osoasă, inhibarea creșterii, reducerea rezistenței mecanice osoase, cu apariția deformărilor osoase de tip rahitic (curbări, torsionări etc.). Hipocalcemia alimentară și avitaminoza C sunt însoțite de osteoporoza, iar hipofosfatemia prin avitaminoză D împiedică mineralizarea osteoidului, ducând la osteomalacie și rahitism. Majoritatea dezechilibrelor metabolice grave și a celor atașate unor boli cronice încetinesc dezvoltarea scheletului.

**Factori circulatori:** tulburările vasomotorii, în special cele de natură simpatică, determină apariția unei osteoporoze algice posttraumatice. Influența factorilor circulatori este mai complexă decât formula „hiperemia determină demineralizare, iar staza o hiperformare osoasă”.

**Factori genetici:** influența lor este corelată cu definitivarea în condiții normale a formelor spre sfârșitul maturării osoase și apariția în condiții anormale a unor osteopatii „genotipice”.

**Vârsta:** osul suferă modificări structural-funcționale pe tot parcursul vieții. Copilăria este marcată prin predominanța compușilor organici de tipul oseinei, care asigură elasticitatea oselor în raport cu proporția crescută a mineralului, iar bătrânețea, printr-o creștere a mineralului, având drept urmare o creștere a fragilității și, în consecință, a frecvenței fracturilor.

În țesutul osos spongios osteoformarea diminuează odată cu vârsta adultă, iar resorbția osoasă rămâne stabilă și antrenează o osteoporoză lentă, progresivă.

**Factori biomecanici de solicitare fizică:** ortostatismul și locomotia determină la nivelul osului o stare de tensiune și eforturi unitare prin acțiunea unor factori mecanici reprezentați de greutate, tonus, contracție, tracțiune, torsiune, compresie etc. Aceștia acționează asupra arhitecturii osului conform cerințelor de statică și locomotie.

Mișcarea, presiunile, tracțiunile pe direcții paralele la liniile de forță ale structurilor osoase sunt factori mecanici necesari pentru viabilitatea osului în sensul stimulării activității osteoblastice. Imobilitatea și neutralizarea mișcării favorizează procesele de osteoliză și determină osteoporoza.

Țesutul osos are tot atâta nevoie de exercițiu ca și țesutul muscular. Consolidarea unei fracturi, cel puțin în prima fază, impune însă o strictă imobilizare.

Imobilizarea completă și prelungită a unui segment de membru (din poliomieliță sau TBC osteo-articular) poate încetini creșterea în lungime a unui os, grăbind dispariția cartilajelor sale de conjugare.

Imobilizările prelungite (la pat), starea de imponderabilitate (zboruri spațiale) care evoluează cu un bilanț negativ al calciului, demineralizarea, rarefacțiile osoase și apariția de calculi renali pun problema intervenției factorilor mecanici (gravitație, tracțiune musculară) în reglarea echilibrului calcic în os.

Există presiuni favorabile formării osului (presiuni funcționale), evaluate între 8 și 15 kg/cm<sup>2</sup>. Exercițierea unei astfel de presiuni determină orientarea sistemelor haversiene după traiectul tensiunii principale, în timp ce fibrele de collagen oferă o mare rezistență prin orientarea lor.

În regenerarea și structurarea țesutului osos și a osului-organ, alături de factorii mecanici un rol aparte l-ar juca și factorii de electrogeneză osoasă ca „inductori de ghidaj” al proceselor de mineralizare.

**Bioelectricitatea osoasă.** Atât remodelarea, cât și procesele reparative scheletice sunt însoțite de importante modificări ale potențialelor electrice zonale generate de proprietățile piezoelectrice ale osului.

Activitatea electrică osoasă include, pe de o parte, *potențiale generate de întindere* (de natură piezoelectrică) și, pe de altă parte, *biopotențiale membranare*.

— Potențiale generate de întindere apar în timpul deformării prin mobilizarea sarcinilor electrice fixate pe moleculele de collagen în matricea mineralizată. Zona de compresie devine electronegativă în raport cu cea tensionată, argumentând caracterul de sursă piezoelectrică a osului.

— Biopotențiale membranare: sunt produse de electrogeneza celulelor osoase.

### 18.2.2. OSUL CA ORGAN FUNCȚIONAL

Ca organ, osul este format dintr-o varietate de țesuturi, dintre care cel osos este majoritar, la acesta alăturându-se variante de țesut conjunctiv (cartilaginos, fibros etc.), țesut adipos, medular și vascular. Prin structurarea și individualizarea morfo-funcțională a acestora, osul devine un organ cu atribuții și funcții distincte în cadrul sistemului osteo-articular, în special, și al aparatului locomotor, în general.

#### 18.2.2.1. Caracteristici structural-funcționale

a) **Țesutul osos.** Osul, ca amestec a două variante de țesut osos (cortical și spongios) cu implicații funcționale diferite, prezintă o organizare arhitecturală strict legată de aranjamentele interne ale acestora.

Țesutul cortical (lamelar) este de tip haversian, având ca unitate funcțională osteonul sau „sistemul lamelar haversian”, cu un diametru de aproximativ 150  $\mu\text{m}$ . Acesta este format dintr-o succesiune de lamele concentrice, situate în jurul unui canal central (haversian), dispus paralel cu axul osului și care conține arteriole, venule și nervi. Comunicarea osteonului la cavitatea medulară se face printr-un sistem de canale transverse (Volkmann).

La nivelul sistemului lamelar haversian sunt localizate osteocitele, interconectate prin canalicule care permit vehicularea nutrimenților și hormonilor spre canalul central haversian, pentru schimburi metabolice și ionice.

Osteoanele variază în timp și spațiu în ceea ce privește gradul de mineralizare, cele mai vechi și canalul central conținând predominant săruri minerale, în raport cu cele tinere sau zonele periferice. La periferie, osteoanele sunt delimitate de o linie de ciment intercelular cu conținut mare în GAG și proteine non-cologenice.

În cadrul proceselor de osteoformare apar succesiv osteoanele primare la nivelul barelor cartilaginoase calcificate sau în osul excavat, cu înlocuirea lor de către osteoanele secundare în procesele de remodelare de la nivelul tunelelor de resorbție (vezi „conurile de tăiere”).

Sistemele lamelare non-haversiene sunt organizate la nivelul trabeculelor diafizei, canalului medular și al zonei dintre osteoane, incluzând suprafețele internă și externă ale osului delimitate de lamele circumferențiale.

Distribuția țesutului osos compact și a celui spongios lamelar în arhitectura amintită depinde de implicațiile funcționale ale osului.

**Țesutul compact** este prezent în oasele implicate în realizarea funcției de susținere (plante, bazin) sau de mișcare (pârghii osoase diafizare).

**Țesutul spongios** asigură o rezistență crescută la un minim de material distribuit trabecular conform direcțiilor de solicitare, presiune și/sau tracțiune și, în acest fel, susținerea și protecția unor organe.

La nivelul osului lung există o arhitectură care formează trei suprafețe distincte (periostică, haversiană și endostală), delimitate de două membrane: periostul la exterior și endostul la partea internă.

Endostul delimitează spre canalul medular conținutul măduvei osoase, fiind câptușit de un bogat pat vascular, de celule endoteliale, capilare și fibre reticulare.

Suprafața haversiană, alcătuită din pereți lacunari și canaliculari mărginiți de osteocite, participă alături de suprafața endostală la homeostazia mineralului osos.

Un rol important în schimburile ionice îl joacă și sistemul de membrane (periost, endost), care, prin gradientele electrolitice create, menține o distribuție diferită a electroliților și proteinelor în compartimentul structurilor osoase, cel interstițial și cel plasmatic vascular.

b) **Măduva osoasă.** Cavitățile osoase conțin țesutul hematopoietic reprezentat de măduva roșie. Aceasta participă atât la generarea elementelor figurate sanguine, cât și la procesele de nutriție, formare și creștere a oaselor prin conținutul mare în osteoblaste, osteoclaste, vase sanguine și nervi.

Asemeni osului în ansamblu, ca organ modificabil cu vârsta, măduva roșie suferă variații cantitative și calitative începând de la naștere și copilărie (unde ocupă locul major), cu transformarea ei în măduvă galbenă în timpul creșterii (localizată în oasele lungi) și, în final, în măduvă cenușie la vârstnici, unde, în paralel, se produce și transformarea oaselor în structuri rigide și casante.

c) **Rețeaua vasculară osoasă.** Osul este un organ bogat vascularizat (aproximativ 10% din debitul cardiac). Sursele sanguine variază în raport cu forma și mărimea osului, dar pentru un os lung luat ca model irigația sanguină provine din patru sisteme distincte: (1) artera nutritivă; (2) artera metafizară; (3) artera epifizară; (4) arterele periostice (atrofiate la adult).

În condiții normale, fluxul arterial prin osul cortical este centrifug (endosto-periostic) și invers pentru cel venos. Sistemul circulator periostal în special constituie o rezervă cu un debit minim în condiții normale, care crește după fracturi sau distrucții medulare.

Sistemul venos medular prezintă o capacitate de 6—8 ori mai mare decât cel arterial și joacă rol de „poartă de intrare” a tinerelor celule sanguine generate în sistemul hematopoietic medular.



d) **Rețeaua nervoasă somato-vegetativă.** Considerat ca un veritabil organ funcțional, sistemul osos scheletic primește o importantă rețea de fibre nervoase, senzitive și vegetative, care pătrunde în os împreună cu rețeaua vasculară. Țesuturile periarticulare și periostul sunt prevăzute cu o inervație senzitivă bine reprezentată, ceea ce explică sindroamele algice din anumite afecțiuni ale aparatului locomotor (reumatoide, traumice, neoplazice etc.)

### 18.2.3. FUNCȚIILE SISTEMULUI OSOS

Osul ca organ izolat sau în ansamblul sistemului scheletic îndeplinește o serie de funcții, din care o mare parte cu semnificație biomecanică, iar altele au o semnificație biologică propriu-zisă.

**Funcțiile mecanice.** Privesc rolul de susținere, rezistență statică și dinamică a părghiiilor osoase în realizarea posturii și mișcării ca parte pasivă a aparatului locomotor.

a) **Funcțiile de susținere și protecție** sunt asigurate prin proprietățile de rezistență și elasticitate ale structurilor osoase care servesc ca:

- suport pentru cap, trunchi și extremități;
- punct de inserție a tendoanelor musculare și ligamentelor;
- adăpost pentru organele interne (toracice și pelvine), creier, măduva spinării și organele de simț.

b) **Funcțiile de postură și locomotie** sunt posibile datorită asamblării sub formă de părghii a oaselor lungi și scurte. Acestea sunt conectate prin articulații mobile, fiind puse în mișcare de către dispozitivul motric neuro-muscular generator de forță, lucru mecanic și mișcare, ca bază a întregului comportament motor, creșterii, maturării și perfecționării locomotiei umane.

**Funcții biologice.** Sunt relevate prin locul ocupat de sistemul osos în ansamblul morfogenezei, evoluției filo- și ontogenetice a organismului în general și a aparatului locomotor în special.

a) Definitivarea și menținerea formei corpului uman se realizează prin programarea genetică a osteoformării și adaptarea metabolismului pentru sintezele componentelor osteo-articulare.

b) Participarea la metabolismul mineral se face prin rolul de depozit mineral și zonă de schimb ionic, restructurarea organo-minerală și asigurarea homeostaziei fosfo-calcice.

c) Participarea în hematopoieză și apărarea organismului sunt posibile prin conținutul în măduvă roșie generatoare de elemente figurate sanguine și particularitățile microrețelelor vasculare de la nivelul structurilor osoase.

### 18.3. ELEMENTE DE MORFO-FIZIOLOGIE ARTICULARĂ

Asamblarea pieselor osoase ale scheletului pentru a forma dispozitivul pasiv al aparatului locomotor este realizată prin intermediul unor formațiuni anatomico-funcționale denumite articulații.

În acest cadru, articulația se prezintă ca un organ de unire a două sau mai multe piese osoase, mobilitatea și funcționalitatea lor fiind strâns legate de geometria și organizarea structurală a componentelor anatomico-funcționale.

Articulațiile sunt clasificate în trei tipuri: (1) fibroase; (2) cartilagi-noase; (3) sinoviale.

1) **Articulațiile fibroase** sunt din punct de vedere structural „sinartroze”, care permit o mișcare minimă (suturi craniene, articulația tibio-peronieră distală).

2) **Articulațiile cartilaginose** sunt „amfiartroze”, cu mobilitate moderată (simfiza pubiană, articulațiile intravertebrale).

3) **Articulațiile sinoviale** sunt grupate sub numele de „diartroze” și prezintă o mare mobilitate (articulațiile centurilor, radio-carpene, interfalangiene).

În articulațiile sinoviale, extremitățile osoase sunt acoperite de cartilaj articular și scăldate de lichidul sinovial, care conferă o fricțiune redusă și o rezistență crescută la forțele (compresie, tracțiune) generate de gravitație sau activitatea musculară.

Întreaga articulație este învelită de o capsulă articulară străbătută de vase și nervi și acoperită de o membrană sinovială.

În cadrul celor trei categorii de articulații este plasată totalitatea sistemului de interconectare osoasă, care prezintă particularități structural-funcționale adaptate locului și rolului în postură și locomotia umană.

După numărul de piese articulare, articulațiile pot fi: (1) simple (interfalangiană); (2) compuse (articulația cotului); (3) complexe (articulația rotuliană); (4) combinate (articulația temporo-mandibulară).

După formă și gradul de libertate, ele se clasifică în:

1) **articulații uniaxiale** (plane sau cilindroide), unde mișcarea se execută într-un singur plan (apofizele articulare cervicale) sau asemănător balamalelor (articulația cotului), aceasta putând fi de flexie, extensie, rotație medială sau laterală (fig. 452);

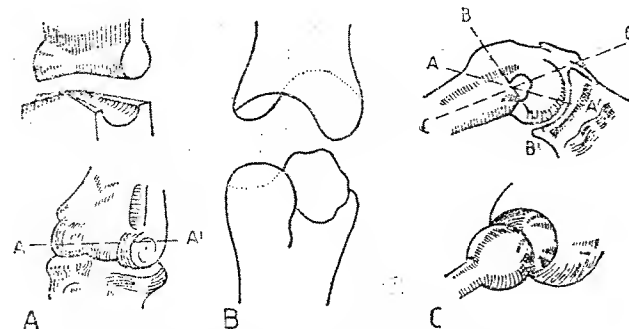


Fig. 452. Tipuri de articulații. A: Articulații uniaxiale. B: Articulații biaxiale. C: Articulații pluriaxiale.

2) *articulații biariale* (elipsoide și selare), care au libertatea mișcărilor în două sensuri (flexie-extensie și lateralitate), mișcarea de rotație nefiind posibilă (articulația radio-carpiană sau carpo-metacarpiană);

3) *articulații pluriariale* (articulații sferoidale sau anartroze), numite și total libere, și la care orice mișcare este permisă, adică flexie, extensie, mișcări de lateralitate, adducție și abducție, rotație și circumducție. Exemplele clasice sunt date de articulațiile scapulo-humerală și coxo-femurală).

### 18.3.1. CARACTERISTICI MORFO-FUNCȚIONALE GENERALE

#### 18.3.1.1. Componente articulare

O articulație de tip *diartroză* prezintă toate elementele unei articulații clasice (extremități osoase, cartilaje articulare, capsulă articulară), fiecare dintre ele având o structură și un rol funcțional particular.

**Extremitățile osteo-articulare.** Sunt formate din țesut osos spongios, cu travee orientate în direcția liniilor de forță și separate de cartilajele articulare printr-o lamă osoasă subcondrală.

Nivelul de inserție al mușchilor periarticulari joacă un rol preponderent în modelarea extremităților, arhitectura trabeculelor de la nivelul acestora ilustrând în mod evident legătura dintre structură și funcție. Buna funcționare a articulațiilor este legată de adaptarea perfectă a suprafețelor osteo-articulare prin care liniile de forță se transmit, păstrând aceeași direcție, de la o suprafață la alta.

**Cartilajul articular.** Este reprezentat de o formațiune cartilaginoasă hialină, puternic hidratată (70—80% apă), netedă, lucioasă, umedă și ușor albastruie. Este considerat filogenetic ca cea mai veche structură a organismului care și-a păstrat individualitatea histo-morfologică.

**Particularitățile structural-funcționale.** Cartilajul articular (lipsit de pericondru) are o structură neomogenă, care variază morfologic, ca mărime și orientare intramatriceală a controcitelor și fibrelor de collagen.

Dinspre cartilaj spre osul subcondral se diferențiază patru zone: (1) zona tangențială, (2) zona de tranziție, (3) zona radială și (4) zona calcificată.

Variația compoziției matriceale și fibrilare stă la baza proprietăților fizice ale cartilajului articular de tip hialin: *rezistență* la forțele de tensiune (distensie) și *forfecare* (prin conținutul în fibrele de collagen tip II), *compresibilitate* și *elasticitate* (conferite de prezența proteoglicanilor și a altor glicoproteine).

Prin rețeaua tridimensională în care micile ochiuri conțin molecule mari de condromucoproteină (secretată de condrocite), cartilajul articular este în același timp rezistent și elastic, jucând rolul unui excelent amortizor de presiune. Condromucoproteina cartilajului formează împreună cu acidul hialuronic al lichidului sinovial un lubrifiant extrem de eficace, ceea ce permite cartilajelor articulare să devină un sistem mecanic cu coeficient de frecare foarte redus.

Îmbătrânirea condrocitelor și, în consecință, scăderea sintezei de condroitin 6-sulfat, în paralel cu creșterea progresivă a condroitin 4-sulfatului și keratan sulfatului determină reducerea hidratării și o creștere evidentă a rigidității.

**Caracteristici nutrițional-metabolice.** Lipsa vascularizației (sanguine și limfatice) și a inervației imprimă cartilajului articular particularități nutrițional-metabolice care cer anumite precizări.

Absența vaselor sanguine este compensată de prezența lichidului sinovial, care asigură nutriția condrocitelor și o continuă epurare metabolică.

Circulația și repartitia substanțelor nutritive în cartilaj sunt asigurate prin mișcări continue ale apei în structura acestuia. Mișcarea și mobilizarea articulară sunt necesare cartilajului, favorizând mecanismul de imbibitiție care stă la baza nutriției sale.

Pe de altă parte, compresiunea intermitentă a cartilajului acționează ca o pompă care favorizează mișcarea componentelor lichidului sinovial în și dinspre acesta. Astfel, o mare parte a cartilajului se hrănește prin imbibitiție pe seama elementelor nutritive conținute în lichidul sinovial, în care trec și produșii săi de catabolism.

Pe fondul unei activități metabolice reduse, la nivelul cartilajului articular are loc, totuși, un permanent proces de remodelare internă, existând un *turnover* crescut al unor proteoglicani și glicoproteine (cu un timp de înjumătățire de 5—8 zile), care crește până la câțiva ani în cazul fibrelor de collagen.

Lipsa vascularizației îi limitează capacitatea de cicatrizare sau regenerare, dar, deși este un țesut braditrof cu un metabolism foarte scăzut, cartilajul articular rezistă totuși la diverși factori agresivi mult mai bine ca țesutul osos.

**Proprietăți mecanice.** Având ca dominantă elementul hialin, cartilajul articular răspunde pe deplin implicațiilor sale biomecanice, prin câteva caracteristici esențiale: (1) specializarea sa structurală pentru mișcări la frecare joasă; (2) distribuție uniformă la încărcare și transmisie; (3) amortizarea controlată a șocurilor mecanice.

Aceste caracteristici sunt asigurate prin proprietăți biomecanice, cum ar fi: compresibilitatea, elasticitatea și porozitatea, care au numeroase implicații funcționale în nutriția, metabolismul, statica și dinamica articulară.

**Compresibilitatea** permite cartilajului să joace rolul de amortizor pentru țesutul osos subiacent care s-ar eroda prin frecare. Cartilajul rezistă la presiuni foarte mari (350 kg/cm<sup>2</sup>) și, până la o anumită limită, deformarea este reversibilă, după care se ajunge la alterări ireversibile. Presiunile exercitate cu intermitență și nu continuu favorizează nutriția cartilajului.

**Elasticitatea** asigură posibilitatea cartilajului de a se aplatiza sub efectul unei sarcini și de a-și regăsi rapid grosimea normală după ce sarcina a fost îndepărtată.

Acest joc are loc din aproape în aproape, în timpul mobilizării suprafețelor articulare și, asemenea unei „pompe peristaltice“, se realizează o adevărată circulație a apei între cartilaje și cavitatea articulară, permițând schimburile nutriționale.

Deshidratarea atrage după sine o micșorare a elasticității cartilajului, reprezentând una din cauzele artrozilor senile. Leziunile traumatice sau patologice pot explica unele consecințe ale simptomatologiei articulare și prognosticul lor defavorabil în cazul unor recuperări nejudicioase aplicate.

**Porozitatea:** structura de „burete“ permite cartilajului articular îmbibarea cu lichid sinovial. Existența unor contacte directe la nivelul porozităților și spațiilor medulare ale spongioasei explică prezența unei continuități hidrice, asimilată unui mediu de circulație, schimb și amortizare.

**Elementele anexe.** Sunt reprezentate de anumite formațiuni anatomice: burelet fibro-cartilaginos, discuri sau meniscuri. Inserându-se pe marginea cavităților și a capsulei articulare, acestea favorizează o mai bună articulare a extremităților osoase și, în consecință, o funcționare normală a sistemului osteo-articular.

**Capsula articulară.** Este formată din țesut conjunctiv fibros rezistent și puțin elastic, întărită de ligamente capsulare și redusă pe alocuri până la completa dispariție. Prin aceste hiatusuri membrana sinovială se extinde în funduri de sac, care permit o mai bună alunecare a tendoanelor și mușchilor peste articulații și, în același timp, funcționează ca rezervor pentru lichidul acumulat în repaus.

Capsula articulară, ligamentele și tendoanele inserate în zona extra-articulară, denumită „entezis“, realizează o contenție solidă și, în același timp, suplă a articulațiilor, permițând mobilizarea lor optimă în timpul efectuării unei game variate de mișcări.

La menținerea contactului între suprafețele articulare, cu rol de contenție sau de limitare a mișcărilor maxime, alături de ansamblul capsular și formațiunile ligamentare participă și o serie de mușchi periariculari, care funcționează ca ligamente active, tonice; aceștia permit nu numai menținerea în contact a extremităților articulare, dar conferă și o amplă mobilitate articulară atât timp cât se menține integritatea dispozitivului neuro-muscular.

**Sinovială.** Partea internă a capsulei articulare, considerată încă de unii autori ca o membrană (impropriu în sens anatomic), este constituită din țesut conjunctiv histiocitar, a cărui stromă prezintă fibre colagene orientate în sensul tracțiunilor mecanice.

Sinovială este formată histologic din două straturi: intima și subintima.

**Intima** este un strat compact de celule care delimitează sinovială și sunt dispuse pe 1—4 rânduri. Celulele sunt incluse într-o matrice cu fibre de collagen și sunt ancorate la subintimă prin fibronectină.

**Subintima** este un strat de țesut conjunctiv puternic vascularizat. Funcție de predominanța uneia dintre componentele tisulare, subintima

poate fi fibroasă, grăsoasă sau areolară. Conține vase sanguine și limfatice, capilare fenestrate și filete nervoase.

Straturile celulare, nefiind mărginite de o membrană bazală, oferă cavității articulare aspectul unui gigant spațiu intercelular, de unde și particularitățile funcționale ale sinovialei.

**Funcțiile sinovialei** sunt multiple:

a) este organul sensibil al articulației, prin terminațiile sale proprioceptive și dureroase;

b) are un rol de apărare și protecție, fiind o membrană de înveliș și macrofagică, capabilă de a debarasa cavitatea articulară de acumulări lichidiene;

c) este implicată în procesele de permeabilitate, cu rol de membrană de filtrare, prin care trec în lichidul sinovial substanțele dizolvate din sânge (proteine plasmatiche).

Permeabilitatea mare în ambele sensuri asigură evacuarea substanțelor pătrunse în lichidul sinovial și trecerea rapidă din sânge a substanțelor medicamentoase antiinflamatoare. Mobilizarea articulației mărește viteza de resorbție pentru toate tipurile de substanțe (particule solide, electroliți și substanțe hidrosolubile);

d) are rol secretor, participând la elaborarea acidului hialuronic din lichidul sinovial;

e) are rol plastic, umplând golurile dintre suprafețele articulare în repaus și spațiile interarticulare formate în timpul unor mișcări și permițând acomodarea acestora la mobilizare;

f) acoperă, în afara capsulei articulare, și o zonă care poate fi afectată precoce printr-un proces distructiv însoțit de o intensă proliferare reactivă a sinovialei.

Cu toate aceste remarcabile proprietăți, membrana sinovială poate fi extirpată fără să afecteze grav funcția articulară, capabilă de refacere în câteva luni.

**Lichidul sinovial.** Se găsește în articulațiile umane în cantități foarte reduse, dispus sub forma unui film continuu la suprafața cartilajelor articulare.

Este un lichid clar, vâcos, de culoare galben-pai, rezultat din ultrafiltrarea plasmei, cu un conținut redus în elemente celulare: 10—100/mm<sup>3</sup>, în special monocite și sub 25% neutrofile, la care se pot adăuga limfocite și fagocite până la 300/mm<sup>3</sup>.

Compoziția în electroliți și molecule mici este similară cu cea plasmatică, conținutul în proteine este mai redus (1,5—2 g/dl), cu predominanța albuminelor și conținut minim în globuline. Proteinele cu moleculă mare (fibrinogen, complement) sunt reținute de capilare în procesul de ultrafiltrare, ceea ce explică și absența coagulării spontane a lichidului. Glucoza este în concentrație aproape egală cu cea sanguină.

Secreția celulelor B sinoviale adaugă proteoglicani, enzime și acid hialuronic.

Alături de rolul său *lubrifiant*, lichidul sinovial are un important rol *nutritiv*, ca și de *curățire* a unor deseuri. În acest sens, cartilajul articular poros trăiește în cea mai mare parte datorită imbibiției cu lichid sinovial printr-un mecanism deja prezentat la cartilajul articular.

### 18.3.2. ARTICULAȚIA CA UNITATE FUNCȚIONALĂ

Ca organ ce conține componente anatomice distincte morfologic și funcțional, articulația devine o unitate funcțională integrată în sistemul scheletic atașat celui neuro-muscular atât prin elementele informaționale senzitivo-senzoriale, cât și prin cele efectoare musculo-tendinoase.

*Inervația capsulo-sinovială* este de o importanță particulară date fiind:

1) rolul formațiunilor nervoase articulare în postură, locomoție și kinestezie (vezi analizatorul kinestezic);

2) senzațiile dureroase și acțiunile reflexe care însoțesc orice atrofie.

Inervația articulară provine din sistemul nervos somatic, prin nervii spinali, și din sistemul vegetativ, prin terminațiile simpatic post-ganglionare vasomotorii care însoțesc vasele sanguine. Zonele capsulare sunt cel mai puternic inervate senzitiv, încât articulația apare ca un veritabil organ senzorial periferic.

Fibrele nervoase aferente conțin: *terminații proprioceptive* (corpusele Ruffini și mici corpusele lamelari) la nivelul capsulei și ligamentelor, cu rol în postură și în mișcare și *terminații libere*, cu sediul în planul capsulo-ligamentar, sensibile la torsiune și întindere.

*Componentele articulare și musculo-tendinoase* se găsesc în raport de strânsă interdependență adaptativă și funcțională. Membrana sinovială „secretă” lichidul sinovial, acesta hrănește cartilajul și protejează osul; ligamentele orientează mișcarea, mușchii o produc, mișcarea fiind necesară pentru viața osului și a cartilajului.

În acest sens, amintim două principii esențiale care rămân valabile în înțelegerea fiziologiei și patologiei locomoției:

1) articulația este unică și ea reacționează ca un organ ale cărei componente sunt intim legate morfo-funcțional;

2) articulația este multiplă, ea fiind constituită din diverse țesuturi, ale căror structură și reacție trebuie bine cunoscute pentru a aprecia limitele normalului funcțional.

Explorarea sistemului osteo-articular în cadrul aparatului locomotor va ține seama atât de aspectul general al regiunii examinate (aspectul tegumentelor, temperatura, volumul articulației și al musculaturii, sensibilitatea), cât și de statica și dinamica articulară. Anumite deformări ale regiunii atrag după ele o deviație a axelor articulare și o schimbare în orientarea suprafețelor articulare, cu răsunet asupra mobilității, staticii și locomoției (vezi locomoția umană).

În ce privește dinamica articulară, se va urmări gradul de conținție ligamentară a extremităților articulare, apariția hiperlaxității, gradul de mobilitate articulară pasivă și activă.

Mărirea și volumul spațiului articular, structura componentelor articulare, cât și forma extremităților se modifică pe măsură ce articulația își realizează funcția. În plus, acomodarea sinovialei are loc pe întreaga gamă a mișcărilor articulare fiziologice, prin întinderea sau compresia vitezităților din fundurile de sac articulare.

*Mobilitatea articulară*: după planul în care articulația asigură direcția mișcării segmentelor osoase, are loc o grupare a mișcărilor după cum urmează: a) mișcări în plan frontal (orizontal) — flexie și extensie; b) mișcări în plan sagital (vertical) — adducție și abducție; c) mișcări giratorii (de rotație); d) mișcări circulare (de circumducție).

*Rolul funcțional al articulațiilor în organism*: articulația joacă un triplu rol:

- 1) postural, prin participare la menținerea poziției corpului;
- 2) kinetic, prin deplasarea unor segmente în raport cu altele;
- 3) locomotor, prin deplasarea corpului în ansamblu în spațiu.

În îndeplinirea funcției locomotorii, este necesară o coordonare unitară a articulațiilor prin intermediul elementelor active neuro-musculare, care asigură adaptarea amplitudinii mișcărilor segmentare la realizarea diverselor posturi și mișcări. Date suplimentare privind componentele active neuro-musculare vor fi expuse în capitolele următoare.

## 19. ELEMENTE DE MORFO-FIZIOLOGIE NEURO-MUSCULARĂ

Sistemul neuro-muscular este format din totalitatea structurilor musculare și a formațiunilor nervoase atașate lor.

În acest ansamblu, mușchii sunt considerați organe efectoare, iar formațiunile nervoase periferice — verigi de legătură prin care sistemul nervos central intervine în reacțiile complexe ale organismului față de mediul extern.

Ramificațiile axonale terminale ale neuronilor motori se distribuie fibrilor musculare prin intermediul joncțiunilor neuro-musculare, constituind ansamblul funcțional unitar cunoscut sub denumirea de „*unitate motorie*“.

Deși separate structural, elementele musculare și nervoase formează o unitate funcțională, a cărei activitate se manifestă sub cele mai diverse forme la nivel de organe și sisteme, asigurând o serie de funcții generale sau particulare:

- ca masă ce reprezintă 40% din greutatea totală a corpului, mușchii participă la evoluția anatomică și realizarea unei forme normale a întregului organism. Sedentarismul duce la involuție și atrofiere, cu implicații nefavorabile în toate compartimentele funcționale;

- ca element activ al aparatului locomotor, musculatura striată scheletică asigură deplasarea elementelor osoase pasive cu rol de pârghii în cadrul unor mișcări complexe.

Prin aceasta se realizează activitatea statică de postură și cea dinamică, cu deplasarea organismului (mers, fugă, salt), precum și diverse activități motrice (voluntare sau reflexe), cu participarea extremităților sau a altor compartimente funcționale, inclusiv vorbirea și o serie de funcții vitale (respiratorie, excretorie sau digestivă);

- sub aspect biologic, prin contracția realizată mușchii pot fi considerați veritabili „transformatori“ de energie, convertind energia chimică potențială în cele mai diverse forme de energie actuală: mecanică, termică sau sonoră.

Diversele implicații funcționale vor fi analizate pe parcursul prezentării particularităților structural-funcționale ale mușchilor striati scheletici, atât pe mușchii izolați, cât și în ansamblul aparatului locomotor.

### 19.1. ARHITECTURA HISTO-FIZIOLOGICĂ A MUSCULATURII STRIATE

Mușchiul scheletic este constituit din fibre musculare care sunt elemente celulare multinucleate, de formă cilindrică, cu lungimea de la câțiva milimetri până la 50 cm.

Numărul celulelor musculare din componența unui mușchi rămâne invariabil de la naștere, însă volumul acestora ia diferite proporții, în funcție de mușchi, vârstă, solicitare fizică și stare de nutriție.

Alături de structurile funcționale comune oricărei celule, reprezentate prin membrană celulară (sarcolemă), citoplasmă (sarcoplasmă) și nucleu, fibra musculară striată (multinucleată) prezintă ca elemente distincte: aspectul neomogen striat, determinat de prezența unui aparat contractil specific alcătuit din miofibrile; dispunerea periferică a nucleilor, ca urmare a diferențierii ontogenetice (fig. 453).

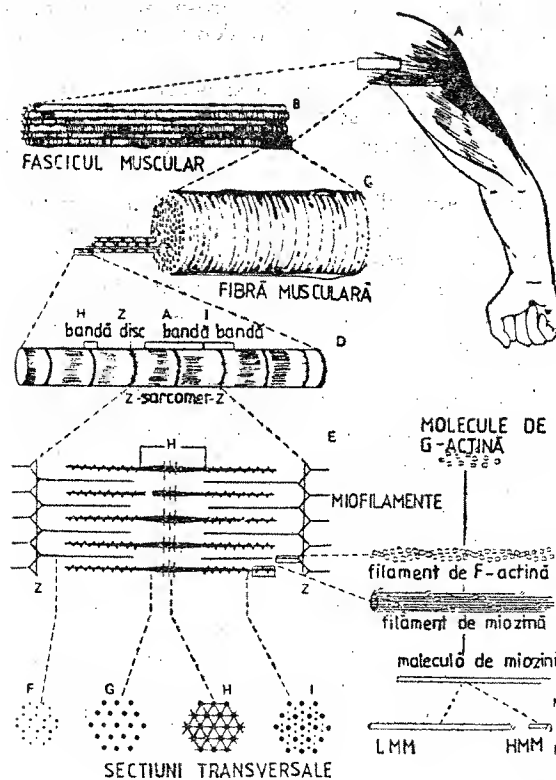


Fig. 453. Schema structurală și ultrastructurală a sistemului contractil muscular.

Datele morfo-fiziologice privind organizarea fibrei musculare au fost prezentate la capitolul de fiziologie specială.

#### 19.1.1. TIPURI DE FIBRE MUSCULARE

**Criterii de clasificare.** Inițial, fibrele au fost clasificate în „roșii” și „albe”, pe baza culorii și a conținutului în mioglobină; acestea pot predomină la anumite categorii de mușchi sau pot coexista în proporții sensibil egale.

Recent, fibrele au fost clasificate pe baza proprietăților contractile și metabolice, astfel încât se pot distinge tipul I și tipul II.

1) *Fibrele de tip I* corespund categoriei clasice de „fibre roșii”, având un conținut crescut de mitocondrii, mioglobină, lipide și enzime oxidative. Generează o contracție lentă (timp de contracție 120 ms), iar producerea de ATP se face pe cale oxidativ-aerobă, datorită conținutului mare în mitocondrii la nivelul cărora se află enzime ale ciclului Krebs, ale beta-oxidării acizilor grași și ale fosforilării oxidative.

Aceste fibre prezintă o mare rezistență la oboseală și sunt capabile de eforturi moderate de lungă durată.

2) *Fibrele de tip II* au stocuri limitate de mitocondrii, mioglobină și lipide.

**Distribuția fibrelor musculare.** Concluzii asupra distribuției fibrelor musculare la un atlet sunt bazate pe o biopsie musculară și pe identificarea prin coloranți și markeri metabolici a următoarelor elemente:

- 1) enzimele dominante: proporția relativă între succin dehidrogenază (oxidativă) și fosfofructokinază (glicolitică);
- 2) enzimele care reflectă viteza de contracție: ATPaza miozică.

### 19.2. PROPRIETĂȚILE FIBREI MUSCULARE

Definirea cadrului funcțional al musculaturii în general, cu referire la fibra musculară striată, în special, se poate face printr-o succintă prezentare a proprietăților fundamentale legate de permeabilitate și polaritate electrică, excitabilitate, contractilitate, elasticitate și tonicitate, care permit înțelegerea rolului de propulsor activ al musculaturii în cadrul aparatului locomotor.

#### 19.2.1. PERMEABILITATEA ȘI POLARITATEA ELECTRICALĂ

Proprietate caracteristică a membranei celulare, permeabilitatea sarcolemei asigură o repartitie ionică particulară în compartimentele intra- și extracelulare, conferind polaritatea electrică ce caracterizează majoritatea structurilor excitabile.

Consecință directă a permeabilității membranare selective și întreținută de pompele ionice biologice de Na și K, polaritatea electrică stă la baza genezei potențialului membranar de repaus de  $-70-90$  mV, pre-



IONI	CONCENTR. mM/l		POTENȚIAL DE ECHILIBRU (mV)
	INTRA-CELULAR	EXTRA-CELULAR	
Na <sup>+</sup>	12	145	+65
K <sup>+</sup>	155	4	-95
H <sup>+</sup>	$13 \times 10^{-5}$	$3,8 \times 10^{-5}$	-332
Cl <sup>-</sup>	3,8	120	-90
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	8	27	-32
A <sup>-</sup> (anion organic)	155	0	.....

POTENȚIAL DE MEMBRANĂ = -90 mV.

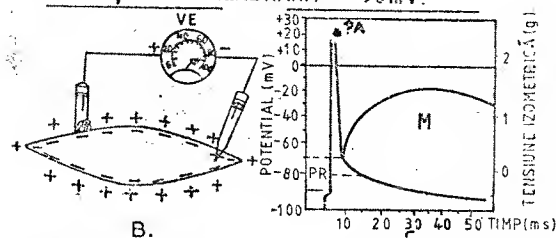


Fig. 454. Electrogeneza în fibra musculară. A: Valorile potențialelor ionice de echilibru și transmembranare. B: Potențial de repaus înregistrat cu microelectrozi. VE, voltmetru. C: Traseele simultane ale contracției izometrice și ale potențialului de acțiune muscular. PR, potențial de repaus. PA, potențial de acțiune. M, miogramă.

cum și la impunerea unui anumit grad de excitabilitate a fibrei musculare (fig. 454).

De potențialul de repaus sarcolemic va depinde atât nivelul pragului de transmitere neuro-musculară a mesajului contractil, cât și a potențialelor de placă sau de acțiune (propagate), implicate în declanșarea și întreținerea cuplului excitație-contracție.

### 19.2.2. EXCITABILITATEA

Ca proprietate comună a materiei vii, excitabilitatea fibrei musculare este definită prin capacitatea de a reacționa specific prin contracție alături de modificări de permeabilitate și polaritate electrică, acestea fiind fenomene inseparabile declanșării răspunsului de scurtare miofibrilară.

#### 19.2.2.1. Rolul ionilor în generarea excitabilității

a) *Ionul de K*, component major al fluidului intracelular, menține potențialul de repaus (care estimează potențialul de echilibru al potasiului).

Creșterea concentrației extracelulare a K determină modificarea potențialului de membrană conform legii lui Nernst (vezi capitolul Fiziologie generală).

b) *Ionul de Na*, component major al fluidului extracelular, menține presiunea osmotică în mediul extracelular.

Permeabilitatea membranei celulei musculare pentru Na este foarte scăzută în repaus, dar crește semnificativ în urma stimulării. Ionul de Na pătrunde masiv în celulă și această încărcare ionică depolarizează membrana.

Deoarece permeabilitatea la Na este voltaj-dependentă, mai mulți ioni de Na pătrund în celulă în timpul depolarizării, în asemenea cantități încât se generează un proces autointreținut (de *feed-back* pozitiv), care se propagă de-a lungul membranei; procesul este calitativ identic cu potențialul de acțiune nervos.

Pentru o perioadă scurtă, interiorul celulei este pozitiv în raport cu exteriorul. După atingerea maximului de depolarizare (*overshoot*), potențialul de membrană egalează potențialul de echilibru al sodiului. Permeabilitatea la Na scade rapid, simultan cu creșterea celei pentru K, și este inițiată repolarizarea.

c) *Ionul de Mg* intervine într-o serie de reacții enzimactice din cadrul metabolismului glucozei și ATPazei miozinice.

d) *Ionul de Cl*, anion major în fluidul extracelular, urmează pasiv mișcarea transmembranară a cationilor și se distribuie conform echilibrului Gibbs-Donnan.

e) *Ionul de Ca* are un rol reglator în contracție. Prezența lui este necesară pentru a anula efectul inhibitor al miozinei asupra hidrolizei ATP.

În absența Ca (concentrații intracelulare sub 0,1 micromolar), tropomiozina blochează steric atașarea capului miozinei la actină de-a lungul întregului lanț de actină F. La fiecare 7 monomeri de actină F, tropomiosina I este legată de actină și tropomiozina în absența calciului.

Legarea calciului la troponina C determină o modificare structurală în complexul troponinic, cu detașarea troponinei I de actină și tropomiozina. Acest fenomen permite tropomiozinei să se apropie de șanțul dintre cele două helixuri de actină și să permită interacțiunea miozinei cu actina (contracția musculară).

Date recente sugerează că, în absența Ca, complexul troponină-tropomiozina inhibă numai legarea puternică a miozinei de actină, nu și atașarea prin legături slabe.

Din toate tipurile de excitanți utilizați în studiul excitabilității, cei electrici sunt cei mai adecvați din punct de vedere fiziologic, permițând o dozare în amplitudine, durată și frecvență care îngăduie definirea și măsurarea stării de excitabilitate a ansamblului neuro-muscular.

Tehnicile de electrodiagnostic galvanofaradic și cronaximetric asociate cu cele de detecție (EMG) și stimulodetecție (viteza de conducere a influxului nervos) permit o explorare eficientă a sistemelor excitabile de tipul structurilor neuro-musculare.

#### 19.2.2.2. Geneza și conducerea excitației în fibra musculară striată

Declanșarea stării de excitație în fibra musculară poate fi realizată natural prin intermediul influxului nervos, în cadrul transmiterii sinaptice, sau cu ajutorul stimulării electrice neuronale sau musculare.

a) **Transmiterea neuro-musculară.** În cazul excitării indirecte a ansamblului neuro-muscular, stimulul sau excitantul fiziologic final este reprezentat de impulsul nervos provenit din centrul motorii medulari sau supramedulari de origine reflexă sau voluntară.

Pentru a declanșa starea de excitație a fibrei musculare, stimulul fiziologic trebuie să străbată bariera sinaptică neuro-musculară la nivelul căreia eliberarea mediatorului chimic (acetilcolina) antrenează întreaga suită de fenomene caracteristice transmisiei colinergice, și anume:

- creșterea permeabilității membranei butonilor sinaptici axonali, cu eliberarea din veziculele sinaptice a unor cantități constante de acetilcolină, denumite cuante.

Numărul de cuante eliberate este dependent de nivelul influxului motor (intensitate, frecvență) și de prezența ionilor de Ca și a celor de Mg, respectiv facilitatori și inhibitori ai descărcărilor colinergice.

Un număr redus de vezicule sinaptice eliberează intermitent conținutul lor din terminațiile axonale nestimulate;

- eliberarea spontană a cantității de acetilcolină, urmată de legarea acesteia la receptorii proteici colinergici ai plăcii terminale și producerea unui potențial miniatural de placă (MEPP), de aproximativ 0,5 mV. În același timp are loc o creștere a permeabilității membranei postsinaptice pentru ionii de sodiu, potasiu, calciu și  $\text{NH}_4$ ;

- eliberarea unui număr crescut de cuante de ACh (din câteva sute de vezicule sinaptice), cu formarea complexelor receptor-ACh, determină prin creșterea permeabilității membranei postsinaptice la cationi o amplificare a depolarizării până la un nivel critic de  $-40$ ,  $-50$  mV;

- declanșarea în consecință a unui potențial de acțiune propagat ( $120-130$  mV) de-a lungul și în profunzimea fibrei musculare, cu o viteză de la  $3-8$  m/s (mușchiul de broască) și până la  $12$  m/s (la om).

Conducerea impulsului nervos necesită o anumită cantitate de ioni de  $\text{Na}^+$  ( $4 \cdot 10^{-12}$  M/cm<sup>2</sup>) intrați în sarcoplasmă și o cantitate echivalentă de ioni de  $\text{K}^+$  eliberați în spațiul extracelular.

În timp ce răspunsul sub prag este decremental și strict localizat (nepropagat), potențialul de acțiune este autoregenerabil, fiind condus în ambele direcții de la zona stimulată, având o evoluție sub forma unei curbe caracteristice.

Aceasta prezintă o pantă ascendentă rapidă (*spike* cu *overshoot*), urmată de una descendentă de repolarizare rapidă (până la aproximativ  $-90$  mV) și o repolarizare lentă (postpotențialele negative și pozitive), în care membrana rămâne ușor depolarizată timp de  $0,25$  s.

Potențialul rapid (*overshoot*) este generat la majoritatea speciilor de influxul rapid sodic, în timp ce repolarizarea rapidă este consecința unei rectificări întârziate (*delayed-rectification*), localizată la suprafața membranei și manifestată printr-o creștere a conductanței ionilor de  $\text{K}^+$  ( $\text{g}_{\text{Na}}$ ).

Faza repolarizării lente pare să fie generată predominant la nivelul sistemului tubular transvers, prin acumularea în această zonă a ionilor

de  $\text{K}^+$ , corespunzând apariției rectificării lente de la sfârșitul ciclului potențialului de acțiune (*slow-rectification*).

Înlocuirea potasiului cu rubidiu sau distrugerea sistemului tubular transvers cu soluție Ringer hipertonă de glicerol este urmată de suprimarea postpotențialelor, fără afectarea fazelor inițiale ale PA (*spike*; repolarizare rapidă); contribuția ionilor de clor rămâne, încă, controversată, reținându-se doar existența unei conductanțe de clor ( $\text{g}_{\text{Cl}}$ ) pH-sensitivă.

Odată eliberată prin influx nervos unic, la scurt timp după depolarizarea membranei postsinaptice sarcolemale, ACh este înlăturată de la nivelul plăcii motorii, în parte prin difuziune, în parte prin distrugerea de către ACh esteraza localizată în palisadele joncțiunii neuro-musculare.

Această distrugere permite o repolarizare rapidă a plăcii motorii necesară unei noi depolarizări, astfel încât răspunsul contractil este fin gradat în funcție de diferite frecvențe de stimulare.

Acetilcolinomimeticele, de tipul carbamilcolinei, mimează efectele acetilcolinei la nivelul plăcii motorii, dar având efecte mult prelungite prin inactivarea lor lentă sau chiar nulă de către colin esteraze. În doze crescute, pot deveni blocante printr-o depolarizare excesivă, determinând conversia gradată a complexului transmitător-receptor din forma activă în cea inactivă, disociată ulterior într-un receptor liber (desensibilizat), lent reversibil la receptorul inițial, activ.

b) **Tulburări de transmitere sinaptică.** Deficitul sau excesul unor enzime (ACh esteraza) sau al unor receptori determină tulburări grave ale transmisiei neuro-musculare, de tipul „miasteniei” sau „miotoniiei”.

Transmisia neuro-musculară poate fi blocată fie prin inhibarea eliberării de ACh din terminațiile nervului motor (toxina botulinică), fie prin împiedicarea acțiunii ACh asupra plăcii motorii. Ultimul efect apare fie prin competiție la nivelul receptorilor plăcii terminale (tubocurarina, fligidil), fie printr-o depolarizare excesivă (decametoniu și succinilcolina).

Inhibitorii de ACh esterază (anticolinesterazele), de tipul ezerinei (fisostigmina), neostigminei (prostigmina), diizopropilfluorofosfatului (DFP), tetraetilpirofosfatului (TEPP) și edrofoniumului (tensilon), prin inactivarea ACh esterazei și acumularea în consecință a ACh la nivel sinaptic, se opun tipului de blocare prin competiție, jucând rolul de anticurarizante cu conservarea ACh. Tubocurarina pare să combată blocarea prin depolarizarea excesivă, ca și substanțele menționate mai sus în doze excesive. În acest sens, DFP devine periculos prin inactivarea ireversibilă a ACh esterazei pentru câteva săptămâni, față de cea temporară (câteva ore), realizată de fisostigmină sau neostigmină (folosite astfel în diagnosticarea și tratamentul miasteniei gravis).

Efectul benefic al blocantelor neuro-musculare anticolinesterazice este justificat prin acumularea unei cantități suficiente de ACh care să restaureze nivelul normal al transmisiei neuro-musculare, defecitar în miastenia gravis prin deprimarea funcției receptoare colinergice de prezența unor anticorpi anti-receptori postsinaptici.

În clinică, substanțele blocante ale transmisiei neuro-musculare sunt utilizate pentru a obține o relaxare musculară în timpul intervențiilor chirurgicale sau al unui experiment, sau pentru a diminua agitația în tratamentul psihozelor prin electroșoc.

c) **Particularități ale excitabilității neuro-musculare.** Masa musculară, formată dintr-un ansamblu de fibre musculare cu excitabilitate heterogenă, manifestă o gradare a efectului mecanic; fibra musculară izolată sau unitatea motorie declanșează un răspuns maximal odată ce pragul liminal a fost atins, conform legii „tot sau nimic” (Bowdich și Bayliss), valabilă de asemenea pentru fibra miocardică și cea nervoasă.

Generarea potențialului de acțiune în fibra musculară se însoțește de variații tranzitorii ale excitabilității neuro-musculare: inițial, o perioadă de inexcitabilitate absolută (perioada refractară absolută), urmată de o creștere și de o scădere a acesteia (perioada refractară relativă).

Perioada refractară face imposibilă o stare de excitație continuă a nervului și mușchiului (prin sumarea sau fuzionarea stimulilor), explicând noțiunea de *labilitate neuro-musculară*.

Valoarea acesteia este în jurul a 100 c/s pentru mușchi și 500 c/s pentru nervi, ținând seama de durata potențialelor de acțiune și a modificărilor de excitabilitate care le însoțesc.

Pentru a obține contracții unice (secuse), fuzionate parțial (tetanos imperfect) sau total (tetanos perfect), intervalul dintre stimuli nu poate fi mai mic decât perioada refractară absolută.

d) **Hipersensibilitatea de denervare neuro-musculară.** Distrugerea inervației musculare (prin secționare sau alte mijloace fizico-chimice) antrenează, pe lângă atrofia musculară, o excitabilitate anormală a mușchiului prin creșterea sensibilității la acetilcolină.

Hipersensibilitatea de denervare (limitată la nivelul structurilor deservite de neuronii distruși) se explică prin fenomenele de „eliberare” a centrilor subiacenți de acțiunea moderatoare a celor supraiacenți. Cauza hipersensibilității de denervare rămâne încă obscură, aceasta fiind asociată la mușchii scheletici cu creșterea zonei sarclemice sensibile la acetilcolină, care în mod normal este limitată la nivelul plăcii motorii.

Apariția fibrilației (contracții neregulate ale fibrelor izolate) la mușchiul scheletic denervat are loc în intervalul de trei săptămâni după leziunea nervoasă, iar dispariția acesteia și a hipersensibilității de denervare se produce simultan cu regenerarea nervului.

Atrofia care însoțește hipersensibilitatea de denervare a mușchiului scheletic nu apare la nivelul mușchiului neted, a cărui inervație este exclusiv de natură vegetativă simpatico-parasimpatică.

Modificările de excitabilitate, de activitate electrică, de tonicitate și contractilitate sunt particulare diferitelor afecțiuni neuro-musculare (pareze, paralizii, atrofii), având drept urmare afectarea posturii și locomotiei umane.

### 19.2.3. CONTRACTILITATEA

Având ca substrat morfologic aparatul contractil miofibrilar, contractilitatea se reflectă în capacitatea mușchiului de a dezvolta o tensiune mecanică la extremitățile sale. Se poate însoți de scurtarea lungimii mușchiului și de alte manifestări fizico-chimice (electrice, biochimice, acustice, termice) și histo-morfologice asociate procesului contractil.

#### 19.2.3.1. Bazele celulare ale contracției musculare

Declanșarea procesului contractil propriu-zis este precedată de o serie de fenomene: (1) generarea mesajului contractil prin acțiunea unor factori endogeni (neuro-umoral-metabolici) sau exogeni (diverși stimuli somato-senzitivo-senzoriali) pe cale reflexă sau voluntară; (2) conducerea lui pe căile motorii la ansamblul unităților motorii; (3) traversarea barierei neuro-musculare prin fenomenele de transmisie colinergică; (4) depolarizarea sarcolemiei musculare, cu generarea unui potențial de acțiune propagat.

Ulterior, prin mecanismul de cuplare a excitației cu contracția se antrenează o serie de fenomene mecano-chimice ale ciclului contracție-relaxare, care utilizează energia furnizată de sistemul energogen contractil în prezența ionilor de calciu.

Aceste fenomene sunt însoțite de modificări ultrastructurale ale proteinelor contractile miofibrilare, manifestări energetice, mecanice, termice și acustice.

Faza postcontractilă de relaxare este însoțită de fenomene de refacere legate de: pomparea ionilor de Ca în reticulul sarcoplasmatic; eliminarea interacțiunilor proteinelor contractile; refacerea rezervelor energetice fosfat-macroergice; plățirea unei datorii de oxigen contractate în suprasolicitări epuizante.

Din multitudinea etapelor menționate mai sus, cele legate de cuplul excitație-contracție-relaxare, furnizarea energiei contractile și manifestările care o însoțesc rețin în mod deosebit atenția.

a) **Cuplul excitație-contracție-relaxare (ECR).** Acest proces de cuplare electro-mecanică definește lanțul de fenomene care realizează legătura funcțională dintre sarcolema excitată prin mesajul contractil motor și substratul contractil miofibrilar, și care constă din: depolarizarea sarcolemiei; generarea și propagarea unui potențial de acțiune de-a lungul sarcolemiei și al tubilor transversși; eliberarea calciului din cisternele reticulului sarcoplasmatic (RS); difuziunea sarcoplasmatică a ionilor de calciu și legarea lor la receptorii C-troponinici; anularea efectului inhibitor al troponinei I asupra interacțiunii acto-miozinice; interacțiunea acto-miozinică cu glisarea filamentelor subțiri printre cele groase; scurtarea sarcomerului, având drept rezultat declanșarea, întreținerea și întreruperea contracției exprimată prin ciclul „contracție-relaxare” (fig. 455).

Microscopia electronică arată că între capetele tubilor T și cisternele terminale există un spațiu foarte mic (5 nm).

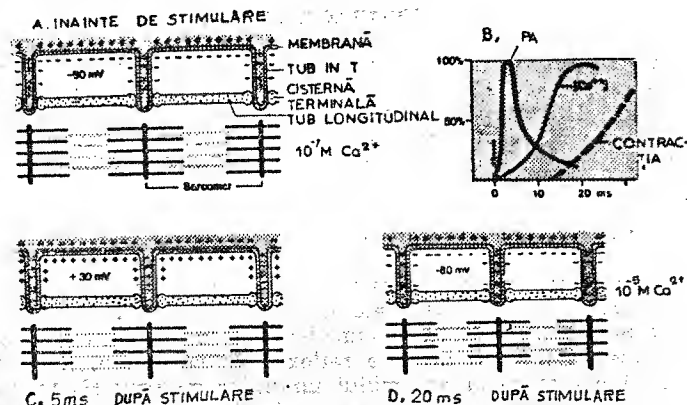


Fig. 455. Activitatea electro-contractilă evocată prin stimuli electrice rectangulari la nivelul fibrei musculare scheletice. A: Înainte de stimulare. B: Înregistrarea sincronă a miogramei și electromiogramei din timpul unei contracții musculare voluntare. C, D: După stimulare.

Chandler și Schneider (1976) au sugerat că atunci când potențialul de acțiune ajunge la nivelul tubilor T se produce un transfer de sarcini, care determină modificări conformaționale ale cisternelor terminale și deschiderea canalelor ionice cu eliberarea masivă a ionilor de calciu din cisterne în sarcoplasmă (fenomen demonstrat prin utilizarea aequorinei, care dă un efect luminiscent direct proporțional cu concentrația  $Ca^{2+}$  (Best și Taylor, 1991).

Creșterea concentrației ionilor de Ca de la  $10^{-7} M$  din repaus la  $2 \cdot 10^{-5} M$  antrenează punerea în joc a unor procese mecano-chimice care stau la baza activării aparatului contractil și a sistemului energogen: legarea Ca de troponina C, mobilizarea moleculei de tropomiozină la nivelul filamentelor subțiri, interacțiunea actinei cu miozina, hidroliza ATP și contracția propriu-zisă.

Lipsa complexului calciu-troponină C și, deci, prezența poziției inhibitorii a tropomiozinei pe actină blochează interacțiunea actină-miozină, aspect caracteristic stării de relaxare. Prezența calciului drept cuplant al excitației la contracție este explicată prin intervenția sa mediată de troponina C *via* tropomiozină în declanșarea interacțiunilor ciclice actină-miozină, care au făcut obiectul unor mult-controverse teorii ale contracției musculare (teoria vâsco-elastică, teoria corpului elastic, teoria filamentului continuu, teoria glisării filamentelor sau cea a punților transversale — model Huxley-Simmons).

În acord cu caracterul reversibil al evenimentelor ciclice menționate în condiții normale, relaxarea este posibilă în condiții de repolarizare, prin captarea  $Ca^{2+}$  de către RS și disocierea  $Ca^{2+}$  de pe situsurile de cuplare cu troponina C.

Odată ce concentrația ionilor de Ca în afara reticulului sarcoplasmatic a scăzut sub  $10^{-7} M/l$ , interacțiunea chimică dintre actină și miozină încetează, prin interferarea punților transversale de către tropomiozină, favorizând astfel relaxarea mușchiului.

Dacă transportul activ de Ca este abolit, nu se mai produce relaxarea, rezultând o contracție susținută (*contractură*).

b) **Fenomene mecano-chimice ale ciclului contracție-relaxare.** În starea de repaus, structurile miofibrilare se găsesc în stare de relaxare parțială, caracteristică stării de tonicitate a țesutului muscular.

Concentrația joasă a  $Ca^{2+}$  în sarcoplasmă ( $10^{-8} M$ ) nu permite interacțiunea dintre proteinele componente ale filamentelor subțiri (actină, troponină, tropomiozină) și filamentele groase (miozina), conform mecanismelor deja menționate.

La concentrații foarte mici de  $Ca^{2+}$ , componenta meromiozinei grele de la extremitatea punților transversale ale filamentelor groase prezintă o activitate ATPază foarte redusă, dată fiind interferarea lor de către filamentele de tropomiozină cuplate cu cele de troponină T și I într-o confirmare inhibitoare corespunzătoare sechestrării ionilor de calciu la nivelul benzii A de către RS longitudinal.

Creșterea concentrației ionilor de  $Ca^{2+}$  la  $10^{-5} M$ , în urma eliberării din cisternele triadei, și legarea lui de troponina C permit creșterea interacțiunii acto-miozinice, prin anularea conformației inhibitoare a tropomiozinei și creșterea activității ATPazei miozinice. Aceasta determină hidroliza ATP la nivelul locului catalitic de pe subfragmentul  $S_1$  al meromiozinei grele (HMM). Energia degajată este utilizată pentru activarea mecanismului glisant.

Complexul creat prin unirea calciului cu troponina C determină, pe de o parte, activarea actinei (polimerizarea de la forma globulară la cea fibrilară) și, pe de altă parte, anularea interferării de către tropomiozină a interacțiunii actină-miozină, prin deplasarea acesteia de pe filamentele de actină.

După teoria glisării filamentelor (Huxley), odată interacțiunea declanșată, are loc constituirea între actină și miozină a unor legături ciclice temporare prin atașarea articulațiilor mobile ale punților transversale de meromiozină grea la filamentele de actină, deplasarea miozinei pe actină urmată de detașarea și atașarea ulterioară pe situsuri învecinate (fig. 456).

Rezultă o glisare a filamentelor de actină printre cele de miozină și scurtarea ansamblului de sarcomere.

După readucerea polarizării la starea normală,  $Ca^{2+}$  revine în reticulul sarcoplasmatic, iar  $Mg^{2+}$  pe factorul Marsh-Bendall, punțile se detașază, fără a se reatașa, și are loc relaxarea musculară.

Evoluția ciclului „contracție-relaxare” în faza de relaxare necesită prezența unor *agenți plastifianți*, printre care ATP este indispensabil pentru desfacerea complexului acto-miozinic și pentru depolimerizarea actinei. De asemenea, sistemul enzimatic cu rol de „pompă activă” de

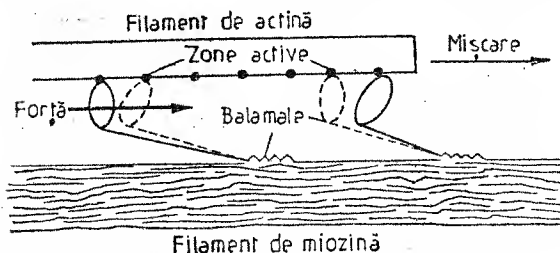


Fig. 456. Interacțiunea actină-miozină în timpul contracției musculare.

$\text{Ca}^{2+}$  permite reactivarea factorului de relaxare Marsh-Bendall; 3,5'-cAMP exercită efectele relaxante la concentrații scăzute de calciu.

Diversitatea opiniilor existente în prezent confirmă complexitatea mecanismului contracției musculare. Afirmatia făcută cu aproape 40 de ani în urmă de Engelhardt, conform căreia „au existat probabil tot atâtea teorii asupra contracției musculare câți cercetători s-au ocupat de acest subiect”, își păstrează valabilitatea până în prezent.

### 19.2.3.2. Sistemul energogen al contracției musculare

Energia necesară contracției musculare este furnizată de glicogenoliză. Călea după care se efectuează degradarea glicogenului și glucozei variază după condițiile de oxigenare a mușchiului: calea anaerobă asigură generarea doar a 2 molecule de ATP, în timp ce condițiile aerobe cresc la 38 numărul de molecule de ATP ca principală sursă instantanee de energie pentru contracția musculară. Metabolismul glucozei pe calea șuntului pentoze este neglijabil în mușchiul scheletic.

Refacerea ATP implică fosforilarea ADP. Resinteza rapidă a ATP este asigurată de transferul grupărilor fosfat de la creatinin fosfat către ADP, reacție catalizată de creatin kinază. Creatin fosfatul este regenerat prin transferul de grupări fosfat de pe ATP către creatină.

În acest fel, un al doilea compus macroergic, creatin fosfatul, este generat în timpul refacerii musculare.

ATP și creatin fosfatul sunt forme de stocare de energie ce pot fi utilizate mult mai rapid decât dacă ATP ar proveni din procesele lente de fosforilare oxidativă.

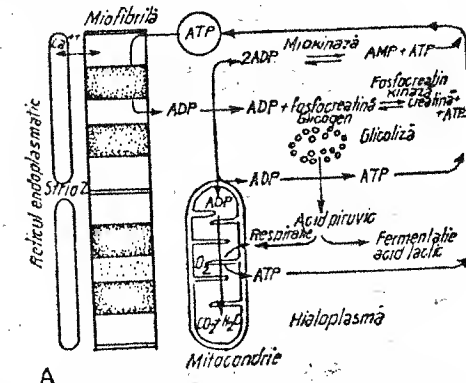
Reacțiile care duc la transferul grupării fosfat de pe creatin fosfat pe ADP se realizează fără consum de oxigen (proces neoxidative).

Din cauza cantității limitate de creatin fosfat din mușchi, acesta este epuizat după câteva secunde de contracție intensă.

Energia necesară pentru formarea de compuși macroergici (ATP și creatin fosfat) este asigurată de glicoliză și oxidarea acetil CoA în ciclul acizilor tricarboxilici asociat cu fosforilarea oxidativă în lanțul respirator (fig. 457).

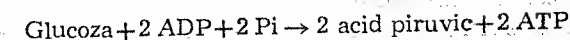
Energia necesară mușchiului poate fi furnizată și de acizi grași și aminoacizi. Mușchiul în repaus nu necesită degradarea metabolică a glicogenului.

Fig. 457. Sistemul energogen al contracției musculare.



Glicoliza reprezintă degradarea glucozei până la stadiul de acid piruvic. Are loc în sarcoplasmă și enzimele implicate fac parte din fracțiunea proteică solubilă a mușchiului.

În cursul glicolizei, cunoscută ca ciclul Embden-Meyerhoff, se sintetizează două molecule de ATP pentru fiecare moleculă de glucoză de gradată:



**Ciclul acizilor tricarboxilici (Krebs) și fosforilarea oxidativă:** ciclul Krebs se produce în mitocondrii și constă dintr-un ciclu de reacții chimice prin care acetil CoA este oxidată la  $\text{CO}_2$  și  $\text{H}_2\text{O}$  cu refacerea CoA. Acidul piruvic este oxidat într-o serie de reacții ce implică mai multe enzime și patru cofactori ce formează complexul dehidrogenazei acidului piruvic.

Reacțiile din ciclul acizilor tricarboxilici sunt cuplate cu lanțul respirator, format dintr-o succesiune de transportori de protoni și electroni localizați, de asemenea, în mitocondrie. La acest nivel se realizează fosforilarea oxidativă a ADP la ATP.

Contracția musculară apare din punct de vedere energetic ca o succesiune de reacții producătoare de energie, de viteză variabilă și reversibile în timp. Această succesiune poate fi pusă în evidență urmărind variațiile pH-ului local în timpul contracției:

- faza alcalină, precontractilă, de semnificație necunoscută;
- faza de acidifiere, corespunzătoare scindării ATP;
- faza de alcalinizare, corespunzătoare eliberării funcției bazice a creatinei prin scindarea fosfagenului necesar refacerii ATP;
- faza de acidifiere, corespunzătoare creșterii producției de acid piruvic și acid lactic, cu eliberarea energiei necesare refacerii fosfagenului și parțial a glucozei.

Din punct de vedere termodinamic, energia furnizată mușchiului trebuie să fie egală cu cea pe care el o eliberează sub formă de lucru



mecanic, legături fosfat macroergice și căldură. Randamentul mecanic al mușchiului, exprimat prin procentajul energiei chimice a nutrimenților, utilizat pentru activitatea musculară, ajunge până la 20—25% în condiții optime, 75—80% din energie fiind eliberată sub formă de căldură.

### 19.2.3.3. Manifestări termice

Căldura eliberată de mușchi este reprezentată de mai multe componente asociate stării de repaus sau diferitelor faze ale ciclului contracție-relaxare:

— *căldura de repaus* reprezintă o manifestare exterioară a proceselor metabolice de repaus amintite mai sus;

— *căldura inițială* reprezintă energia calorică eliberată în timpul contracției și divizată, la rândul ei, în două componente: căldura de activare, corespunzătoare mușchiului în contracție, și căldura de scurtare, corespunzătoare unor modificări ale structurilor musculare:

• *căldura de activare* apare în 10—15 ms de la stimulare și este maximă la 20—30 ms. Ea reflectă:

a) eliberarea ionilor de  $Ca^{2+}$  și interacțiunea cu proteinele contractile;

b) scurtarea internă și efectele termoelastice la nivelul sistemului, care au loc în condiții „izometrice“.

Aceasta este suplimentată de o fază de producție „labilă“ a căldurii (cu timp de înjumătățire de 1,5 s), corelată cu viteza mișcării, și o fază de producție „stabilă“ (care continuă și pe durata unei contracții sustinute, tetanice), reflectând ineficiența transferului energiei ATP la legăturile acto-miozinice;

• *căldura de scurtare*: prima constatare a apariției căldurii de scurtare a fost sesizată de Fenn; această etapă apare ca o fază secundară, proporțională cu lucrul mecanic extern executat.

Se presupune că este o formă de lucru vâscos intern, efectuat în momentul glisării filamentelor pe o distanță considerabilă;

— *căldura de elongare*: dacă mușchiul a efectuat lucru mecanic contra gravitației (de exemplu, ridicarea unei greutăți) va fi necesară o cantitate suplimentară de energie pentru a asigura coborârea precisă a greutății. Cu alte cuvinte, mușchiul va continua să se contracte chiar în momentul alungirii lui de către încărcarea externă;

— *căldura de recuperare*: la sfârșitul contracției există o fază de recuperare, care reflectă ineficiența proceselor aerobe care utilizează glicogen și lipide pentru refacerea rezervelor inițiale de fosfagen (ATP și fosfocreatină) în interiorul mușchilor activi;

— *căldura de refacere (revenire)* corespunde proceselor metabolice care readuc mușchiul la starea de repaus și se prelungește încă aproximativ 30 de minute postcontracție, fiind egală în valoare cu căldura inițială.

### 19.2.3.4. Manifestări electrice musculare

Sunt rezultatul depolarizării sarcolemei fibrelor musculare de la nivelul unităților motorii, fenomen declanșat de mesajul colinergic codificat în frecvență.

Potențialele de acțiune generate reprezintă condiția primară a desfășurării activității contractile musculare în condițiile întregului organism, fie izometrică (de postură), fie izotonică (locomotorie).

Captate de la nivelul unității motorii prin electrozi coaxiali sau de la nivelul unor zone musculare mai întinse cu ajutorul electrozilor de suprafață, biopotențialele sunt înregistrate sub denumirea de electromiogramă (EMG), respectiv elementară sau globală.

### 19.2.4. ELASTICITATEA

Capacitatea mușchiului de a se alungi în anumite limite și a reveni la dimensiunea inițială după încetarea forței de întindere definește elasticitatea musculară.

În stare de repaus, mușchiul se află în mod normal sub o tensiune ușoară, determinată de proprietatea sa de tonicitate; secționarea tendoanelor determină o scurtare moderată.

Lungimea mușchiului relaxat suficient, cu o tensiune de repaus nulă, reprezintă „lungimea de repaus“, apropiată de valoarea extensiei maxime posibile în condiții naturale. Capacitatea maximă de contracție a mușchiului este în mod specific legată de lungimea inițială.

Dacă forța aplicată depășește limitele elasticității perfecte, chiar și *in situ*, mușchiul poate păstra ulterior o anumită deformare. La o întindere de trei ori mai mare decât lungimea de echilibru, mușchiul scheletic se rupe.

Elasticitatea mușchiului joacă rol de amortizor în vederea evitării unor rupturi consecutive contracțiilor bruște. Pe de altă parte, permite fuzionarea secuselor elaborate din contracția tetanică a mușchiului, mărinând randamentul mașinii musculare.

### 19.2.5. TONICITATEA

Ca una dintre proprietățile direct legate de funcția contractilă, tonicitatea musculară reprezintă acea stare de tensiune (semicontrație) caracteristică mușchilor situați în organismul intact.

#### 19.2.5.1. Mecanisme tonigene

Hipotonia urmată de atonie (determinate de separarea mușchiului de inervația sa prin traumatisme sau secțiunea nervilor) sau stările de hipertonie/spasticitate din anumite leziuni nervoase atestă rolul principal pe care-l are sistemul nervos în producerea mecanismului tonigen.

Originea acestui mecanism se află în reflexul medular miotatic (de întindere).



Arul reflex miotatic este compus din fusul neuro-muscular ca element receptor, aferențe senzitive de tip Ia și II, centri medulari (motoneuroni alfa și gamma), căi eferente ale fibrelor musculare extrafusale și, respectiv, intrafusale.

Unele detalii structurale și funcționale, legate de fusul neuro-muscular și alte relee tonigene, sunt prezentate în cadrul mecanismelor posturii și locomotiei.

Fusul neuro-muscular are rol în controlul nervos inconștient al contracției musculare, în cursul mișcării și al contracției statice susținute, cu participarea aferențelor Ia și a buclei gamma cu cele două tipuri de fibre (extra- și intrafusale).

Cele două tipuri de motoneuroni alfa (tonici și fazici) sunt supuși la influențe facilitatoare (provenite pe calea aferențelor fusale și supramedulare — căi vestibulo-spinale, sistem reticulat facilitator descendent) și inhibitoare locale (aferențe Ib de origine tendinoasă, circuitul Renshaw).

Influențelor inhibitoare locale li se adaugă cele venite de la etajele supramedulare: căi rubro-spinale, nucleu caudat, lob anterior al cerebelului, cortex frontal, sistem reticulat inhibitor descendent.

Fusurile neuro-musculare nu funcționează în condiții extreme, ci sunt supuse permanent unor tracțiuni ușoare. Prin emiterea continuă de salve de impulsuri cu frecvență variabilă spre motoneuronii medulari, se creează o așa-numită „presiune de depolarizare“.

În momentul în care aceasta atinge un nivel critic sunt stimulați motoneuronii, antrenând contracția fibrelor musculare ale unității motorii; rezultă o tensiune slabă și permanentă ce caracterizează tonusul muscular.

În afara receptorilor fusali și tendinoși cu roluri tonigene bine stabilite, în prezent se discută despre existența unor tipuri speciale de receptori: cutanați, articulari, receptori profunzi ai membranelor interosoase, terminații nervoase intramusculare, receptori viscerali. Aceștia par să genereze o serie de modulări tonice prin mecanisme sinaptice medulare puțin cunoscute.

Reflexul miotatic se află sub influența centrilor supramedulari localizați în trunchiul cerebral, nucleii bazali, formațiunea reticulată, cortexul frontal și cerebel.

Data privind intervenția unor astfel de mecanisme tonigene au fost obținute pe preparate animale (decerebrate sau decerebelate), pe secțiuni ale axului cerebro-spinal sau în clinică, direct prin explorarea reflexelor tonice.

Orice experiență neurofiziologică modernă duce la concluzia că tonusul este rezultatul activității sincrone, de origine reflexă, a mai multor unități motorii. Nu se poate încă preciza dacă aceleași unități funcționează mereu, realizând anumite „grupări strategice“ în cadrul mușchiului, sau dacă unitățile intră în joc pe rând.

Faptul că tonusul este un fenomen continuu este demonstrat de existența proprietăților vâsco-elastice ale țesutului muscular, care transformă influențele discontinue tonigene într-o tensiune permanentă strict dependentă de starea funcțională a mușchiului.

#### 19.2.5.2. Implicații funcționale

Tonusul de fond, postură sau expresie joacă un rol primordial în activitatea musculară de efectuare a unor mișcări complexe, asigurând fixitatea articulațiilor și amortizarea elastică a mișcărilor.

Creșterea tonusului muscular și transformarea lui într-un frison generator de căldură sugerează implicarea în termoreglare.

Stări emoționale stresante (anxietate, excitație, frică) măresc tonusul muscular de fond prin creșterea descărcărilor nervoase tonice.

În timpul somnului, influxurile tonice devin foarte rare, sugerând implicarea acestuia în menținerea „stării de veghe“, al cărei mecanism este abordat la fiziologia encefalului.

### 19.3. MUSCULATURA SCHELETICĂ LA NIVELUL ÎNTREGULUI ORGANISM

#### 19.3.1. ORGANIZAREA MACROSCOPICĂ A MUSCULATURII SCHELETICE

Un număr de aproximativ 600 de mușchi scheletici acoperă 40—45% din greutatea corporală.

În jurul fiecărei fibre musculare se află țesut conjunctiv denumit *endomysium*, care conține vase de sânge și nervi. Mai multe fibre musculare prezintă un înveliș comun format din fibre de colagen dense, numit *perimysium*. Țesutul conjunctiv care organizează fibrele sub forma mușchiului ca organ se numește *epimysium*. Cele trei straturi conjunctive se află în continuitate și la capătul mușchiului formează *tendoanele*.

Aranjamentul fibrelor musculare în mușchi este variabil, după cum urmează:

- 1) fibre paralele cu axul lung al mușchiului (pectineu, biceps brahial). Acești mușchi au capacitatea de a se scurta pe distanțe mari;
- 2) fibre oblice față de axul lung al mușchiului, cu mai multe variante: unipenat (flexor propriu al policelui), bipenat (drept anterior), circumpenat (tibial anterior), multipenat (deltoid). Acești mușchi dezvoltă rapid forță pe distanțe mici;
- 3) fibre cu aranjament radial sau triunghiular (mic pectoral, lung adductor).

Mușchii care dezvoltă o forță mare, dar la care gradul scurtării este limitat, prezintă o structură multipenată, cu tendoanele dispuse în septuri multiple pe două planuri.

Acest aranjament face ca diametrul transversal efectiv să fie mult mai mare decât cel anatomic. La nivelul mușchiului deltoid aceste sep-

turi se dezvoltă în perioada embrionară și se reduc la vârste înaintate, justificând ipoteza conform căreia structura macroscopică a mușchiului este adaptată dinamic la necesitățile funcționale.

Pentru a-și putea realiza funcția, mușchii sunt atașați de la un os la altul prin tendoane sau aponevroze, trecând peste una sau mai multe articulații. Punctele de atașare musculară proximală și distală se numesc origine și, respectiv, inserție, cea din urmă aflându-se de obicei pe osul mobilizat de mușchi.

Tendoanele sunt formate din țesut conjunctiv flexibil, dar practic inextensibil, care joacă rol de intermediar în transmiterea forței musculare la schelet.

Filamentele de collagen ale tendoanelor se întind pe suprafața fibrelor musculare, realizând un contact strâns cu acestea. Mărimea tendonului depinde de cea a mușchiului de care aparține, existând un anumit unghi între axul fibrelor musculare și cel al tendonului. Acest unghi, care nu depășește 10—20°, previne ruperea tendonului ca urmare a creșterii diametrului muscular în timpul contracției. Unghiurile mari caracterizează mușchii penai.

Lungimea fibrei musculare între tendoane este de obicei mult mai mică decât lungimea totală a mușchiului și proporțională cu gradul scurtării. În condiții fiziologice, scurtarea maximă a fiecărei fibre este menținută în anumite limite (circa 30% din lungimea normală a mușchiului). Aceasta ar putea explica relația între tensiunea maximă dezvoltată de mușchi și lungimea sa.

Forța și mișcarea generate de un mușchi depind de activitățile individuale integrate în timp ale unităților motorii componente. Pentru o mișcare fină se utilizează un număr redus sau chiar o singură unitate motorie. Creșterea forței de contracție se realizează prin intrarea în acțiune a mai multor unități motorii, simultan cu creșterea numărului de impulsuri nervoase eferente. Gradarea activității musculare este determinată astfel de activarea asincronă a unităților motorii din întregul mușchi.

Mușchiul luat ca întreg prezintă un spectru de viteze de contracție și relaxare. Mușchii globului ocular au un timp de contracție de 7,5 ms, de 5 ori mai mic decât gastrocnemianul (40 ms) și de 12 ori mai mic decât solearul (90 ms). Acest comportament se explică prin raportul variabil din componența mușchiului.

Realizarea oricărei mișcări implică participarea mai multor mușchi, care sunt denumiți *agoniști*, *sinergiști* și *antagoniști*. Mușchii care produc acțiunea se numesc *agonist*, iar cel care se opune acesteia — *antagonist*. Mușchii *sinergiști* acționează în același sens, dar nu pot realiza separat mișcarea respectivă. *Antagonistul* este, de obicei, inhibat reflex atunci când *agonistul* este pus în mișcare (exemplu: când bicepsul brahial este tensionat pentru ridicarea unei greutăți în palmă, tricepsul brahial este relaxat).

Nu toți mușchii striati acționează în cadrul deplasării sau al menținerii posturii. Unii dintre ei înconjură orificii (buze, pleoape, anus) și au

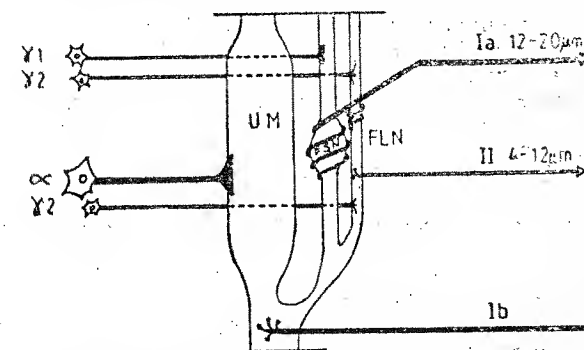


Fig. 458. Schema inervației aferente (dreapta) și eferente (stânga). UM, unitate motorie. FLN, fibrele lanțului nuclear. FSN, fibrele sacului nuclear (după Morrin).

rol de sfinctere. În două treimi superioare ale esofagului se află mușchi striati care contribuie la realizarea deglutiției. Diafragma este un mușchi striat care prin lărgirea toracelui și compresia abdomenului participă la realizarea inspirului.

Există, de asemenea, mușchi cu cel puțin o inserție cutanată, cum ar fi mușchii faciali ai mimicii.

### 19.3.2. INERVAȚIA MUSCULARĂ

Spațiile dintre fibrele musculare sunt străbătute de o rețea de nervi somatici motori și senzitivi, al căror loc de pătrundere este denumit „punct motor”. Majoritatea fibrelor vegetative (simpatice și parasimpatice) merg la mușchi pe calea plexurilor perivascularare (fig. 458).

#### 19.3.2.1. Inervația senzitivă

Sensibilitatea musculară sesizează starea tonică și nivelul funcțional al mușchilor sau prezența unor influențe nociceptive (dureroase), în vederea informării diferitelor etaje ale axului cerebro-spinal.

Atât mușchii, cât și tendoanele sunt prevăzute cu o importantă rețea nervoasă senzitivă atașată unor formațiuni receptoare (fusuri neuromusculare, corpusculi tendinoși Golgi), grupate funcțional în dispozitivul propriocepției kinestezice.

Informația kinestezică de întindere este preluată de la nivelul fusului neuro-muscular prin intermediul a două tipuri de fibre senzitive, cunoscut sub numele de *aferențe primare (anulo-spirale)* și *aferențe secundare (în buchet)*.

Terminațiile primare sunt fibre aferente de tip Ia de conducere rapidă, care se înfășoară în jurul regiunii ecuatoriale a fibrelor intrafusale cu sac nuclear și a celor cu lanț nuclear.

Terminațiile secundare senzitive (de tip II) abordează extremitățile fibrelor intrafusale, probabil ale celor cu lanț nuclear.

Studii de electrofiziologie au precizat că terminațiile senzitive primare semnalează atât lungimea instantanee a mușchilor, cât și viteza cu care aceștia sunt întinși; terminațiile secundare senzitive indică doar lungimea instantanee.

Fusul neuro-muscular mai primește și un număr variabil de fibre simpatic, sosite pe traiectul vaselor, precum și terminații nervoase ciliare aferente pentru transmiterea sensibilității dureroase a mușchiului.

Proprioceptorii tendinoși, denumiți corpusculi Golgi sau „organe tendinoase”, sunt prevăzuți cu o rețea sinuoasă de terminații nervoase plasate în intimitatea fasciculelor tendinoase. Prin intermediul unor fibre senzitive de tip Ib de conducere rapidă, informează centrii medulari asupra tensiunii la care este supus tendonul, declanșând la o anumită limită de întindere o relaxare bruscă a mușchiului (reflex miotatic invers).

### 19.3.2.2. Inervația motorie

La realizarea acesteia participă trei formațiuni: nervii motori (axonii neuronilor motori); joncțiunea neuro-musculară (placa motorie); unitatea motorie.

**Nervii motori.** Sunt reprezentați de fibre nervoase eferente ale sistemului nervos somatic, distribuite prin rețeaua de nervi cranieni și rahidieni.

Fibrele motorii rahidiene au originea în cornul anterior al măduvei, fiind considerate calea finală comună a căilor motorii cu originea în zona frontală ascendentă. Cornul anterior medular conține două tipuri de neuroni motori (alfa și gamma):

— **Motoneuronii alfa** au diametrul axonal între 8—12  $\mu\text{m}$ . Acționează direct asupra contracției musculare, asigurând inervația fibrelor musculare striate propriu-zise (extrafusale) prin intermediul a două tipuri de neuroni: fazici și tonici:

- motoneuronii fazici inervează fibrele musculare cu contracție rapidă (motoneuroni ai mișcării);
- motoneuronii tonici deservesc fibrele musculare cu contracție lentă (motoneuroni ai tonusului).

— **Motoneuronii gamma** inervează fibrele intrafusale ale proprioceptorilor fusali, implicați în controlul mușchilor.

Fibrele intrafusale primesc două tipuri funcționale de inervație:

- eferențe *gamma-dinamice*, cu terminații în placă pe fibrele cu sac nuclear, având rol în sensibilizarea fusului la viteza de întindere;
- eferențe *gamma-stactice*, terminate cvadrilat pe fibrele cu lanț nuclear, ai căror stimuli măresc sensibilitatea fusului la extensia susținută.

În prezent se discută și despre existența unei inervații de tip *beta*, care ar face oficiul de acord fin al cuplului funcțional *alfa-gamma* prin servomecanismul fusului neuro-muscular.

**Unitatea motorie.** Fiecare fibră nervoasă prezintă numeroase ramificații axonale terminale care abordează izolat un număr de fibre mus-

culare. Celula nervoasă musculară, împreună cu fibrele musculare inervate de ramificațiile sale axonale constituie *unitatea motorie*, considerată drept unitate morfo-funcțională a sistemului neuro-muscular.

După Sherrington, mușchiul cu nervul lui motor trebuie considerat ca un ansamblu de unități motorii.

Numărul de fibre musculare pe unitatea motorie este dependent de poziția anatomică și funcțională a mușchilor.

Mușchii implicați în controlul unor mișcări fine (mușchii motori ai globilor oculari) sunt constituiți din unități motorii cu un număr redus de fibre (10 per U.M.), în timp ce mușchii atașați unor mișcări grosiere (mușchii posturali) prezintă un număr mare de fibre per U.M. peste 2 000 de fibre).

Fibrele musculare din unități motorii diferite prezintă raporturi de strânsă vecinătate, astfel încât un fascicul muscular nu conține neapărat fibrele dintr-o unitate motorie unică. În acest fel, stimularea unei unități motorii va determina o contracție ușoară și extinsă la o zonă musculară mai largă, în locul unei contracții puternice limitate la un punct.

**Joncțiunea neuro-musculară** (placa motorie). Cu rare excepții, fiecare fibră musculară este în contact cu o singură fibră nervoasă terminală. Această zonă de contact, situată în partea mijlocie a fibrei musculare, corespunde unei diferențieri a sarcolemei care, împreună cu terminațiile axonale, constituie *joncțiunea neuro-musculară*.

Prin cercetări de microscopie electronică, histo-chimice și electrofiziologice, s-au putut contura caracteristicile joncțiunii neuro-musculare, care prezintă elemente pre- și postsinaptice.

Elementul presinaptic este reprezentat de extremitatea ramificației axonale. La contactul cu fibra musculară terminația pierde teaca de mielină și se continuă la nivelul sarcolemei cu membrana conjunctivă Henle, de care este separată prin membrana axonală a *butonilor terminali* sinaptici. Aceștia conțin numeroase mitocondrii și mici vezicule, de 200—300 Å, cu rol în stocarea și eliberarea *acetilcolinei* (mediator colinergic), implicată în transmiterea sinaptică a mesajului motor contractil.

După spațiul sinaptic, de 400—800 Å, se află elementul postsinaptic, reprezentat de sarcolema fibrei musculare, mai îngroșată la nivelul joncțiunii, unde ia denumirea de *placă motorie*. Aceasta prezintă multiple invaginări, sub forma unor repliuri, care formează *aparatură subneurală* Couteaux.

La acest nivel placa motorie conține numeroși *receptori colinergici* și *receptori enzimatici* (acetilcolinesterazici), care prin degradarea corespunzătoare a ACh asigură o transmitere sinaptică normală (fig. 459).

Cercetări de microscopie electronică și histo-chimie au arătat prezența unor concentrații mari de *acetilcolinesterază* la nivelul aparatului subneural Couteaux, ca și în membrana axoplasmică presinaptică.

Alte particularități privind placa motorie și transmiterea neuro-musculară a mesajului motor vor fi precizate la descrierea contracției musculare.

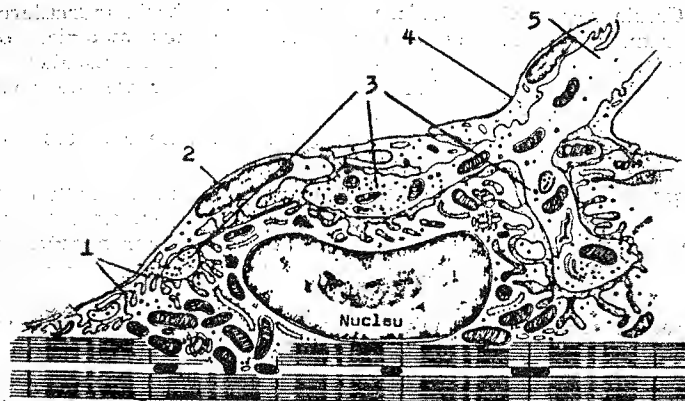


Fig. 459. Joncțiunea neuro-musculară. (1) invaginații ale membranei plăcii motorii; (2) celulele tecii Schwann; (3) ramificații terminale ale axonului; (4) celulele Schwann; (5) terminații amielinice ale motoneuronului (după Gannong, 1977).

### 19.3.3. PARTICULARITĂȚI ALE CONTRACȚIEI MUSCULARE ÎN ORGANISM

Contracția musculară reprezintă principala forță internă, implicată în realizarea mișcării, la producerea căreia participă: transmiterea neuro-musculară a mesajului, cuplul excitație-contracție, sistemul contractil și sistemul energogen.

Ca o consecință a excitabilității neuro-musculare, contracția modifică lungimea inițială a structurilor musculare, antrenând dezvoltarea unor forțe tensionale statice sau dinamice, cu antrenarea componentelor osteo-articulare în actul locomotor.

Se vor expune aspecte particulare privind contracția la nivelul organismului, consecințele funcționale legate de travaliul static și dinamic, randamentul contracției, forța musculară și factorii care o condiționează, efortul și oboseala musculară.

#### 19.3.3.1. Tipuri de contracții musculare

Contracția musculară voluntară este rezultatul unei sumări de secuse individuale, având ca rezultat apariția *contracției tetanice*. În organism se întâlnesc în special contracții de tip tetaniform, cele unice, de tipul secusei, însoțind doar unele reflexe proprioceptive (miotatic).

Înregistrarea concomitentă a activității electrice (sub forma unor salve de potențiale de unitate motorie) și a celei mecanice reflectă natura contracției tetanice.

După cum contracția mușchiului este însoțită de scurtarea sa și deplasarea segmentelor osoase cu păstrarea stării tonice sau de o creștere

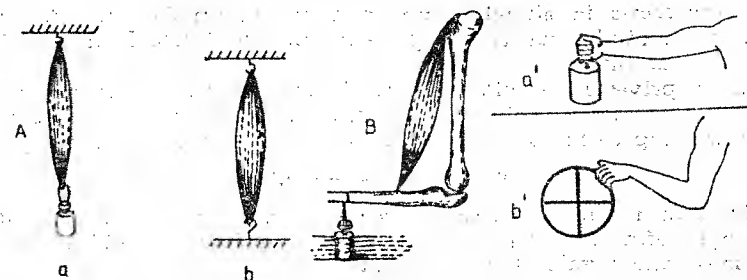


Fig. 460. Activitatea contractilă în organism. A: Tipuri de contracție. (a) contracție izotonică; (b) contracție izometrică. B: Travaliu muscular (a', b').

a tensiunii fără modificarea lungimii sale, contracțiile au fost denumite *izotonice* și, respectiv, *izometrice* (fig. 460);

a) *contracția izometrică* (mobilitate 0) nu furnizează travaliu după datele clasice, deși menținerea unei anumite poziții egale cu învingerea forței gravitaționale echivalează cu un travaliu static.

Mușchii antigravitaționali sau mușchii masticatori în momentul sfărâmării alimentelor efectuează contracții izometrice, care se însoțesc de un consum energetic crescut, iar travaliul efectuat duce rapid la oboseală (fig. 461);

b) *contracția izotonică* declanșează mișcări prin aplicarea forței unui vector, furnizând astfel un travaliu „dinamic“.

Contracțiile izotonice însoțesc deplasarea membrelor în procesul de mers, în ridicări de greutate și în realizarea mișcărilor în spațiu;

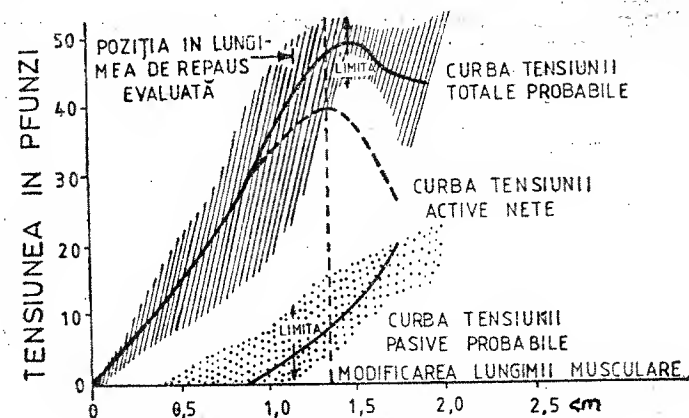


Fig. 461. Relația izometrică lungime-tensiune.

c) **contractia în alungire** este un al treilea tip de contracție, care apare atunci când forța ce se opune mișcării depășește forța musculară și întinde mușchiul.

În ce privește dezvoltarea musculaturii, contracțiile izometrice au ca rezultat creșterea volumului și greutateii musculare (în consecință, a forței), în timp ce în contracțiile izotonice forța se modifică foarte puțin.

### 19.3.3.2. Forța musculară

Tracțiunea maximă pe care o poate dezvolta un mușchi contra unei rezistențe definește forța musculară, variabilă între 3,6—10 kg/cm<sup>2</sup> la tracțiunea transversală (de la 13 la 48 de ani).

Legată în principal de puterea contractilă a mușchiului, forța este direct dependentă de suprafața de secțiune, dispoziția paralelă a fibrelor musculare, viteza de contracție raportată la sarcină, temperatură, gradul de oboseală și starea de nutriție.

Alături de acești factori, forța de contracție este dependentă de lungimea normală a mușchiului în poziția sa de alungire maximă, ca și de caracteristicile mecanice ale sistemului de pârghii osoase (modul de inserție a mușchilor, structura articulației).

Asupra unora dintre factorii urmăriți se impun câteva precizări:

a) **Lungimea inițială a mușchiului.** Lungimea normală a unui mușchi în poziția de întindere maximă corespunde forței maxime de contracție. Atât scurtarea progresivă, cât și alungirea peste limite normale alterează forța de contracție.

Această constatare atrage atenția asupra existenței unei lungimi inițiale optime, care corespunde lungimii „naturale” sau lungimii de repaus a mușchiului.

Până la acest punct, forța de contracție crește proporțional cu alungirea, peste el începe să scadă, conform unei curbe de relație lungime-tensiune (fig. 462).

b) **Rezistența opusă mușchiului (sarcina) și viteza de scurtare.** Forța exercitată de un mușchi în contracție este exprimată de relația dintre viteza de scurtare și sarcină. În cazul unui mușchi izolat, viteza de contracție este cu atât mai mare, cu cât rezistența opusă este mai mică și diminuează progresiv când sarcina sau rezistența cresc. Viteza este maximă când sarcina este zero, iar, în cazul în care aceasta depășește posibilitățile de ridicare, viteza devine 0, dezvoltându-se o tensiune izometrică maximă.

Limitările anatomice ale articulațiilor, inserțiile mecanice pe pârghiile osoase, ca și rezistența mușchilor antagoniști modifică mult gradul de scurtare și forța dezvoltată în contracție.

Astfel, în afară de influența sarcinii și vitezei de mișcare, forța musculară dezvoltată depinde de lungimea brațului de pârghie, lungimea brațului de rezistență, inerția, unghiul de tracțiune al mușchiului în raport cu pârghia, gradul lui de întindere, acțiunea mușchilor sinergici și antagoniști.

c) **Adaptarea forței de contracție.** În cadrul eforturilor voluntare, forța de contracție musculară poate fi modificată prin sumarea spațială

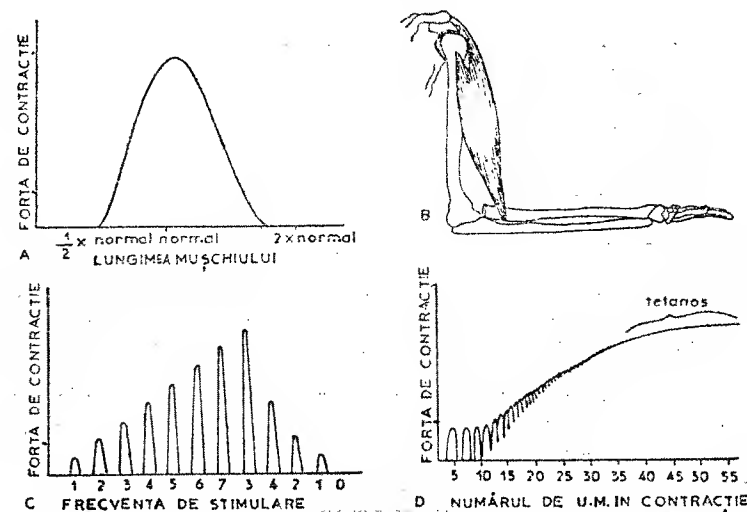


Fig. 462. Mecanisme de creștere a forței musculare. A: Lungimea inițială a mușchiului. B: Sistemul de pârghii osoase. C: Sumarea unităților motorii. D: Sumarea progresivă (în valuri) a contracțiilor, prin creșterea frecvenței de stimulare (Guyton, 1974).

sau temporală a unităților motorii. Intrarea asincronă în acțiune a unităților motorii evită apariția contracțiilor de tip secusă musculară și permite fluența mișcărilor lente.

Când forța este menținută constantă în timpul unui efort prelungit, are loc un proces de activare a SNC, determinând o mai bună sincronizare și o mobilizare optimă a unităților motorii.

d) **Evaluarea forței și travaliului muscular.** Forța poate fi calculată prin înmulțirea suprafeței de secțiune a mușchiului (exprimată în cm<sup>2</sup> — Sf) cu lungimea fibrelor din timpul scurtării (exprimată în metri — S) și înmulțită cu 10:

$$F = Sf \times S \times 10$$

Travaliul muscular poate fi determinat din raportul între forța dezvoltată supra deplasarea respectivă (în care forța este echivalentă cu sarcina care trebuie deplasată), forța fiind egală cu masa înmulțită cu accelerația.

Valoarea absolută a forței musculare a unui organism nu poate fi măsurată, dat fiind multiplii factori de care depinde.

În schimb, cuplul exercitat asupra unei articulații poate fi apreciat prin variate dispozitive, ca: dinamometre, tensiometre, ergografe, cicloergometre și alte tehnici care fac obiectul unor metode de explorare funcțională neuro-motorie.

## 19.3.3.3. Oboseala musculară

Oboseala diminuează excitabilitatea, puterea și durată în timp a contracției musculare, prin scăderea numărului de unități motorii antrenate în actul motor.

De asemenea, amplitudinea fiecărei contracții este diminuată de oboseală, atât prin scăderea numărului de fibre musculare stimulate, cât și prin reducerea capacității de scurtare a fiecărei fibre.

Alături de semnul caracteristic al oboselei musculare, definit prin diminuarea reversibilă a activității sale, se poate adăuga diminuarea preciziei mișcărilor și apariția unei tremurături (consecință a oboselei nervoase).

Oboseala musculară este favorizată de o depășire a limitelor normale de activitate musculară printr-un efort prelungit și susținut. Cât privește prevalența mecanismului nervos sau muscular (chimic) al oboselei, discuțiile rămân deschise.

O primă teorie acordă fenomenelor chimice (epuizarea rezervelor energetice și creșterea deșeurilor acide: acid lactic) rolul principal în

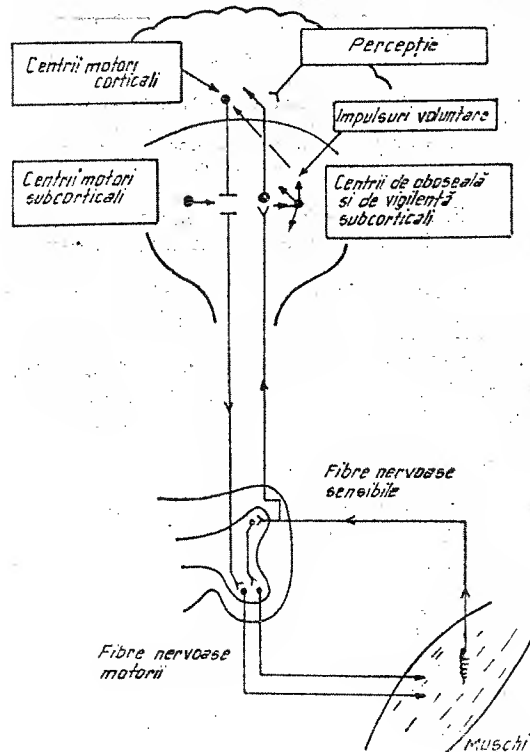


Fig. 463. Mecanisme ale oboselei musculare: teoria nervos-centrală (după Grandjean).

diminuarea randamentului mușchiului oboșit, considerând că unele modificări electrice din mușchi și nerv sunt secundare.

Teoria nervoasă consideră că la nivelul scoarței cerebrale oboseala musculară este resimțită sub forma unei senzații specifice, care are drept consecință diminuarea numărului și frecvenței descărcărilor în neuronii motori (fig. 463).

Lucrurile se complică dacă ținem seama că mușchiul oboșit prin contracții voluntare răspunde prin contracții la stimulare electrică directă a nervului său motor. În plus, mușchiul oboșit prin excitații directe sau indirecte își reia activitatea mai repede în mediu alcalin, prin administrare de adrenalină sau excitarea nervilor simpatici (fenomenul Orbelli).

Observațiile constatate sugerează o succesiune diferită în apariția fenomenului de oboseală: primii sunt afectați neuronii motori din scoarță, apoi placa neuro-musculară și în cele din urmă mușchiul propriu-zis. Toate acestea pledează pentru un mecanism complex, în care fenomenul de oboseală este o rezultantă a ansamblului de modificări biofizice și chimice apărute la diversele relee ale dispozitivului motor neuro-muscular.

## 19.3.4. METABOLISMUL MUSCULAR

Atât activitatea bazală, de refacere a structurilor funcționale celulare prin biosinteză, cât și activitatea tonică necesită un consum energetic permanent pe seama unui aport adecvat de  $O_2$  și substanțe bogate în energie (glucide și lipide).

## 19.3.4.1. Consumul de oxigen

Celula musculară consumă o cantitate considerabilă de  $O_2$ , care este stocat intracelular pe o cromoproteidă sarcoplasmatică (mioglobină). Aceasta îl fixează reversibil într-o cantitate de 350 ml în raport cu rezerva totală de 1000 ml existentă în organism (600 ml în sânge și 50 ml intracelular).

Evaluarea simultană a lucrului mecanic al unui mușchi în activitate ( $W$ ) și a consumului de  $O_2$  pe baza căruia se calculează energia calorică eliberată ( $Q$ ) permite calcularea randamentului activității musculare (coeficient de activitate utilă  $W/Q$ ).

Acesta are o valoare de 20—30%, fiind realizat la temperatura corpului printr-un proces chimiodinamic și nu termodinamic (care ar necesita o temperatură de peste 100 grade Celsius). Astfel, mușchiul reprezintă o mașină termică ideală în care energia chimică se transformă direct (nu prin intermediul căldurii) în energie propulsoră contractilă și în alte forme de energie (electrică, termică, osmotică).

## 19.3.4.2. Substratul energetic

În activitatea normală, de repaus și efort moderat, 2/3 din energie este asigurată de lipide și 1/3 de glucide, pentru ca, în efortul susținut, majoritatea energiei să fie furnizată pe seama glucidelor.

În eforturile epuizante și de scurtă durată (metabolism de tip anaerob), activitatea musculară este întreținută pe seama glucozei, în calitate de carburant energetic esențial, în timp ce lipidele sub formă de AGL



sunt utilizate în efortul prelungit de intensitate moderată, în care oxigenul este pe deplin disponibil pentru catabolizarea oxidativă a acizilor grași la nivelul mitocondriilor.

Problema consumului suplimentar de oxigen din perioada recuperării nu este pe deplin elucidată; se știe că aceasta nu are nici o legătură cu reconstituirea glicogenului muscular sau procesele de eliminare a acidului lactic rezultat din activitatea musculară.

#### 19.3.4.3. Formarea și stocarea compușilor fosfat-macroergici

Specializată pentru producerea lucrului mecanic, fibra musculară striată își asigură energia necesară activității contractile prin scindarea în special a ATP.

Fosfocreatina este considerată un rezervor important de grupări fosfat-macroergice necesare menținerii concentrației de ATP pentru aportul direct de energie. Acesta se reface ulterior pe seama glicolizei predominant aerobe.

Intensitatea reacțiilor glicolizei în metabolismul muscular explică abundența în sarcoplasmă a unor enzime implicate în acest proces: fosforilazele a și b, fosfoglucomutaza, fosfofructokinaza, aldolaza, trifosfat izomeraza, fosfoglicerinaldehid dehidrogenaza etc. Alte enzime implicate în ciclul Krebs și în procesele de oxido-reducere sunt localizate în mitocondriile fibrelor musculare (sarcozomi).

Menționăm un grup de enzime specializate în transferul grupărilor fosfat cu rol important în metabolismul muscular: ATPaza, miokinaza și creatin fosfokinaza, ale căror implicații sunt tratate pe larg în manualele de biochimie.

Cât privește localizarea și originea ATPazelor musculare, una ar fi asociată miozinei la nivelul extremităților punților transversale și alta ar fi atașată unei proteine ce conține fosfolipide și are localizare sarcoplasmatică.

Un fapt important de semnalat este că mușchiul nu conține glucozo-6-fosfatază, fapt ce explică lipsa intervenției directe a țesutului muscular în reglarea glicemiei.

În repaus, mușchiul degajă o cantitate de căldură, care exprimă energia chimică necesară menținerii structurilor moleculare ale aparatului contractil și sarcoplasmatic, precum și polarizarea membranelor excitabile.

#### 19.3.5. TROFICITATEA MUSCULARĂ

Stimularea permanentă a nervului prin influxurile nervoase centrale sau pe cale electrică menține țesutul muscular într-o stare de funcționare și troficitate direct legate de nivelul activității locomotorii a organismului.

Influențe tonice slabe sunt suficiente pentru menținerea mușchiului într-o stare normală, în timp ce dispariția influxului nervos de la nivelul medular sau nervos central antrenează în scurt timp o atrofie a fibrelor musculare.

Cu cât un mușchi funcționează mai mult, cu atât cresc forța și dimensiunile sale.

Contrația izometrică, de intensitate suficientă pentru a influența antrenamentul, își găsește energia într-un mecanism anaerob, irigația mușchiului într-o astfel de contracție fiind puternic diminuată sau chiar suprimată, ceea ce afectează aportul normal de  $O_2$ . Totuși, astfel de exerciții cresc puterea mușchilor interesați prin creșterea puterii contractile a fiecărei fibre, dar nu se știe dacă aceasta rezultă din mărirea de volum pe seama creșterii sarcoplasmei, a numărului sau dimensiunii miofibrilelor.

Exercițiile izotonice solicită mecanismele transportoare de  $O_2$  pentru favorizarea hipertrofiei mușchilor, durificării lor, fără să modifice semnificativ forța musculară.

Hipertrofia musculară este însoțită, în general, de o creștere a eficienței contracției musculare.

Hipertrofia rezultă în urma activității musculare intense, chiar dacă această activitate se exercită doar câteva minute pe zi (ca în cazul exercițiilor zilnice de gimnastică).

La nivelul mușchiului hipertrofiat s-a identificat o cantitate mai mare de glicogen, substanțe lipidice și alte nutrienți de rezervă.

Se pare că procesele de excitare nervoasă ar facilita transportul de nutrienți prin membrana fibrei musculare, de unde și rolul trofic al proceselor fizioterapeutice de stimulare electrică a unor grupe musculare afectate prin leziuni nervoase în vederea recuperării și păstrării integrității funcționale.

#### 19.4. POSTURA ȘI LOCOMOȚIA UMANĂ

Datorită continuei perfecționări a aparatului locomotor, pe de o parte, și a sistemului nervos, pe de altă parte, organismele animale au ajuns să dispună de posibilități din ce în ce mai complexe de statică și locomoție.

Corpul uman a suferit în această evoluție modificări morfo-fiziologice substanțiale, permițându-i trecerea la postura și locomoția bipedă, în care stațiunea verticală a schimbat complet cadrul de relație socio-biologică între om și mediul înconjurător.

Definirea posturii și locomoției umane este determinată în acest sens de capacitatea aparatului locomotor de a menține stațiunea verticală bipedă (funcția de postură și echilibru) și de a deplasa diferitele sale segmente și întregul corp (funcția kinetică), ambele funcții fiind realizate prin participarea componentelor musculo-osteo-articulare.

Cele două funcții sunt inseparabile și se condiționează reciproc, astfel încât orice postură se menține sau se schimbă printr-o mișcare, după cum și orice mișcare pornește de la o postură armonioasă și perfect coordonată. Condiționarea lor reciprocă este perfect reflectată în evoluția ontogenetică a posturii și locomoției umane. Separarea lor va fi făcută doar din punct de vedere didactic, urmărindu-se o mai bună sistematizare și prezentare a datelor.

## 19.4.1. MECANISME GENERALE ALE POSTURII

Pornind de la constatarea că orice activitate motorie începe dintr-o anumită poziție (postură) și se termină în alta, descifrarea mecanismelor generale ale locomoției nu se poate concepe fără cunoașterea prealabilă a celor de poziționare statică sau postură.

Termenul de „poziție”, în sensul său fiziologic, desemnează o anumită orientare a corpului în spațiu (de exemplu, stațiunea bipedă) sau a unor părți din corp în raport cu altele (de exemplu, brațul întins). Amintim, spre exemplu, pozițiile fiziologice de clinostatism (decubit dorsal și ventral) sau de ortostatism (stațiunea verticală). La acestea se adaugă diverse poziții (stând pe un picior, pe genunchi, ghemuit, șezând, stând pe mâini sau sprijinit culcat), întâlnite obligatoriu în executarea unor activități motrice sau impuse în diverse exerciții de cultură fizică.

Poziții particulare pot fi observate în diverse boli în care corpul afectat se găsește în atitudini antalgice sau create de procesul patologic în plină evoluție.

Mijloacele kinezioterapeutice actuale, asociate diverselor procedee electro- și mecanofizice ce au ca scop recuperarea unor defecțiuni ale diferitelor segmente ale aparatului locomotor, intră în preocuparea centrelor de reeducare și recuperare funcțională și presupun o cunoaștere amănunțită a elementelor de postură și locomoție.

Mai mult, înainte de utilizarea recuperării se impune evitarea apariției unor deformări în statica și locomoția umană prin utilizarea pozițiilor corecte în diverse condiții de muncă.

Studiul acestor poziții și obținerea unui randament maxim al muncii prestate fac obiectul unei științe relativ tinere pe plan mondial, cunoscută sub numele de *ergonomie*. Aceasta furnizează principiile generale privind organizarea muncii și a locurilor de muncă, pozițiile fiziologice direct legate de o funcționare optimă a aparatului locomotor uman, proiectarea adecvată a utilajelor implicate în procesul producției.

Adesea, menținerea poziției se găsește în conflict cu forța gravitațională (stațiunea bipedă) și acest fapt pune în joc mecanisme de conservare a echilibrului și restaurare a sa în cazul perturbării, încât mecanismele care stau la baza realizării posturii sunt implicate cu cele ale menținerii echilibrului static și dinamic.

## 19.4.1.1. Criterii anatomo-biomecanice și fiziologice ale stării de postură

În studiul unei anumite poziții de fond se va respecta obligatoriu tratarea următoarelor probleme: descrierea generală a poziției; segmentele intrate în joc; baza de susținere și centrul de greutate; unghiul de stabilitate și dispozitivele de echilibru; grupele musculare principale, ca dispozitive active, alături de mijloacele de stabilizare pasivă și acțiunea pârghiilor osteo-articulare, ca dispozitive pasive ale aparatului locomotor. Se pot adăuga la această analiză și diversele activități locomotorii și statice în care aceste poziții ar fi implicate cu maximum de eficiență.

*Descrierea poziției diferitelor segmente.* Fiecare stare posturală în-punc o descriere a poziției segmentelor implicate și a raporturilor dintre ele, precizându-se în grade unghiurile unui segment față de celălalt, precum și planurile (orizontal, frontal, sagital) în care se găsesc acestea în pozițiile de flexie, extensie, rotație, abducție sau adducție, supinație sau pronație etc.

*Baza de susținere (poligonul de sustentatie).* Este o suprafață geometrică variabilă, delimitată fie de marginile exterioare, fie de punctele prin care segmentele corpului omenesc iau contact cu solul.

În unele situații, poate fi practic redusă la un punct (sprijinul pe vârful piciorului din balet) sau la o linie (patinajul sau mersul pe sârmă). Menținerea echilibrului devine cu atât mai dificilă, cu cât baza de susținere își diminuează suprafața.

*Poziția centrului de greutate.* Determinarea acestuia se face luând în considerație locul centrului de greutate și greutatea fiecărui segment în parte.

Spre exemplu, la un individ cu o greutate totală de 58,71 kg, pentru segmentul de trunchi cu o greutate de 25,6 kg poziția mijlocie a centrului de greutate a acestuia este localizată la nivelul feței anterioare a vertebrei L<sub>1</sub>.

Cunoscând pozițiile mijlocii ale centrelor de greutate și greutatea a două segmente vecine izolate, se poate găsi centrul de greutate al ambelor segmente reunite. Plasarea lui se află pe linia dreaptă care unește centrele de greutate parțiale la o distanță de acestea invers proporțională cu greutatea segmentelor considerate (fig. 464).

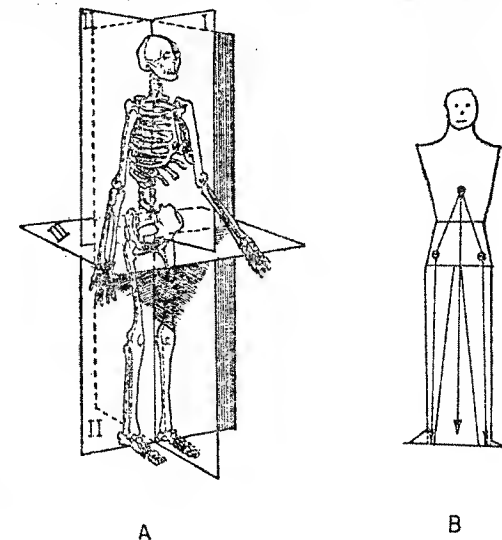


Fig. 464. Poziția ortostatică bipedă. A: Planuri de orientare: (I) medio-sagital; (II) frontal; (III) transversal (orizontal). B: Proiecția centrului de greutate în poligonul de susținere (Kendall).

Prin combinarea din aproape în aproape a centrelor de greutate ale diferitelor părți ale corpului, se poate găsi poziția centrului de greutate al întregului corp aflat într-o poziție oarecare.

**Unghiul de stabilitate.** Este format de proiecția centrului de greutate cu dreapta care îl unește cu marginea bazei de susținere. Cu cât acest unghi este mai mare, cu atât stabilitatea devine mai mare. Teoretic, unghiul de stabilitate este cu atât mai mare, cu cât centrul de greutate este situat mai jos, iar baza de susținere mai mare. Practic, acest unghi nu are o valoare indicativă absolută, proiecția centrului de greutate deplasându-se pe diversele puncte ale suprafeței bazei de susținere.

**Mecanisme posturale.** Diverse poziții sau stări posturale se mențin datorită travaliului static al grupelor musculare, prin contracțiile lor izometrice, declanșate și reglate prin reflexele de postură (vezi activitatea reflexă a măduvei spinării).

Unul din reflexele esențiale în menținerea posturii și echilibrului este reflexul de extensie (miotatic), dezvoltat în particular la nivelul mușchilor extensori (posturali). Mecanismele de postură reflexe și de echilibru sunt provocate de stimuli de origine diferită, informațiile fiind primite de la organele proprioceptive ale urechii interne (labirintice) privind poziția capului în spațiu, de la proprioceptorii musculaturii gâtului asupra poziției capului față de trunchi, de la proprioceptorii musculaturii trunchiului și membrilor (fusurile neuro-musculare) asupra poziției membrilor în spațiu, de la receptorii retinieni vizuali asupra poziției întregului corp față de corpurile înconjurătoare și de la exteroceptorii cutanați care intră în contact cu punctele de sprijin ale corpului pe sol sau cu obiectele înconjurătoare (vezi funcțiile senzitive ale SNC) (fig. 465).

Toate aceste informații ajung la diferite etaje ale axului cerebrospinal (măduvă, trunchi cerebral, nucleii cenușii centrali, scoartă cerebrală și cerebel), declanșând o serie de reacții care pot fi sintetizate în: reacții statice locale, reacții statice segmentare și reacții statice generale (după Magnus). Acestea dirijează întreg travaliul static general în

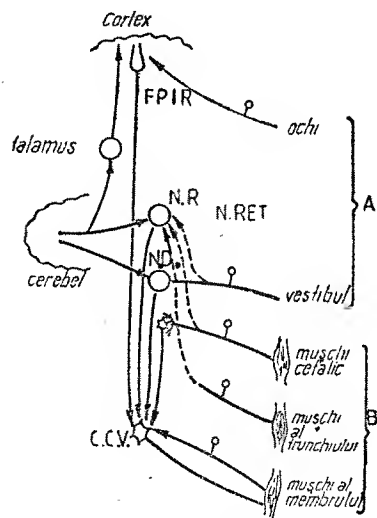


Fig. 465. Mecanisme tonigene generale. A: Elemente receptoare (senzitivo-senzoriale). F.P.I.R., fasciculul piramidal. N.R., nucleul roșu. N.RET., nucleul reticulat. N.D., nucleul dințat. B: Elemente de execuție (neuro-motorii) C.C.V., centrii coordonatori ventrali. (Guyton, 1974).

vederea menținerii pozițiilor adecvate impuse de anumite circumstanțe (vezi reglarea generală a posturii și locomoției). Deși elementul de bază în mecanismul posturii este reflex, participarea centrilor superiori corticali este indispensabilă, cum o dovedește, de altfel, imposibilitatea stațiunii verticale în cazul pierderii conștiinței (vezi funcțiile motorii ale SNC).

După cum s-a mai precizat, menținerea pozițiilor (posturii) nu este posibilă fără menținerea echilibrului corpului, care rezultă tot din intrarea în acțiune a reflexelor posturale.

Conform legii echilibrului, starea de echilibru se realizează atunci când proiecția verticală a centrului de greutate al corpului cade în interiorul bazei de susținere. Stabilitatea poziției este cu atât mai mare, cu cât proiecția centrului de greutate este mai apropiată de centrul bazei de susținere. Poziția anormală a capului în spațiu modifică percepțiile senzoriale la nivelul retinei și labirintului, determinând reflexe de redresare a mușchilor cefei, care readuc capul și, succesiv, corpul în poziție normală. Astfel, mecanismul de echilibru intricat cu cel de postură pune în joc o mare parte a musculaturii scheletice și numeroși centri ai sistemului nervos central (vezi reglarea tonusului de postură, analizori și SNC).

**Grupele musculare posturale principale.** Practic, la realizarea și menținerea oricărei poziții intervin toate grupele musculare ale corpului, dar cu precădere grupul extensorilor intervine și cu efectuarea unui travaliu static. Toate grupele agoniste și antagoniste acționează ca niște cupluri de forță, neutralizându-se reciproc, însă, întotdeauna, în fiecare poziție intră în acțiune cu predominanță anumite grupe musculare, particulare în realizarea acelei posturi.

**Mijloacele de stabilizare pasivă și participarea pârghiilor osteo-articulare.** În realizarea posturii există o colaborare strânsă între dispozitivul activ muscular și cel pasiv tendino-ligamento-osteo-articular. Astfel, dintre mecanismele de stabilizare pasivă, un rol deosebit revine echilibrului intrinsec al coloanei vertebrale, capsulei și ligamentelor unor articulații hiperextinse, punerea sub tensiune a fasciilor și aponevrozelor sau intrarea în contact a unor segmente osoase care blochează mișcarea.

În baza principiilor biomecanicii și anatomiei funcționale, în cadrul lanțurilor cinematice închise (membrele pe care se sprijină corpul în menținerea poziției respective), pârghiile osteo-articulare acționează ca pârghii de gradul I, de sprijin; în cadrul lanțurilor cinematice deschise (membrele libere, fără sprijin), pârghiile osteo-articulare acționează ca pârghii de gradul III, de viteză.

#### 19.4.2. POZIȚIA ORTOSTATICĂ BIPEDĂ

Trecerea la stațiunea bipedă și plantigradă a omului primitiv a reprezentat unul din primele salturi care l-a diferențiat de antropoide. Regiunea lombo-sacrată a devenit locul principal de întâlnire a două

forțe cu acțiune contrarie, care mențin corpul în poziție de echilibru: pe de o parte, greutatea masei corporale, ca forță tinzând să coboare centrul de greutate, și, pe de altă, forța musculară și cea ligamentară, care tind să-l mențină într-o poziție adecvată necesităților de viață.

În stațiunea bipedă, centrul de greutate este localizat la încrucișarea planului dorso-sacral, care trece prin partea superioară a celei de-a doua vertebre lombare ( $L_2$ ), cu planul medio-frontal.

Văzut din față, firul cu plumb se suprapune planului medio-sagital și cade în mijlocul bazei de susținere, reprezentată de o suprafață trapezoidală, limitată de marginile externe ale plantelor.

În sprijinul biped, centrul de greutate principal mai are doi centri secundari, plasați în mijlocul articulațiilor coxo-femorale, astfel încât proiecția lor cade în zonele plantare undeva mai la mijloc și mai înapoi lor.

Aparatul locomotor al omului s-a adaptat, astfel, în stațiunea bipedă poziției ortostatice, considerată ca fundamentală pentru statica și dinamica lui. Această poziție a deplasat în primul rând acțiunea gravitației asupra membrilor superioare. Obligația impusă picioarelor și gambelor de a suporta greutatea corpului a dus la dezvoltarea și întărirea acestor elemente. Pelvisul s-a adaptat, de asemenea, la stațiunea verticală, deși într-o manieră incompletă, în timp ce trunchiul a suferit o angulație la nivelul articulației lombo-sacrate, care reprezintă o zonă de extremă slăbiciune pe plan mecanic.

În plus, apar modificări structurale ale organelor de susținere, în special așezarea traveelor osoase, care s-au orientat în direcție verticală, după liniile principale de forță ce acționează vertical asupra corpului omenesc.

Modificările morfologice din această evoluție au antrenat și schimbări corespunzătoare la nivelul sistemului nervos central, legate de menținerea echilibrului postural în fața forțelor gravitaționale, modificând în aceeași măsură comportamentul biologic printr-o largă viziune câștigată odată cu trecerea la stațiunea bipedă.

**Mecanisme posturale ortostatice.** Ca rezultat al unui ansamblu de reflexe posturale și de redresare, poziția ortostatică este menținută prin dispozitivele de reglare posturală menționate anterior, pe baza informațiilor primite de la proprioceptorii musculari, tendinoși, ligamentari și articulari (gradul de tensiune, întindere și presiune), de la receptorii labirintici și cei retinieni, care înștiințează creierul asupra poziției corpului în fiecare moment (vezi analizorii, mecanismele de reglare posturală).

Ca mijloc activ de stabilizare ortostatică pe baza reflexului miotatic (dezvoltat în special la nivelul mușchilor extensori), mecanismul de menținere a stațiunii bipede se realizează prin rezistența opusă greutateii corpului, care tinde să flecteze genunchii și șoldurile. Aceasta atrage după sine întinderea extensorilor, stimularea fusurilor neuro-musculare, contracția reflexă a extensorilor care fixează genunchii, restabilind poziția ortostatică. În stațiunea verticală bipedă, forței greu-

tății corpului i se opun nu numai forța activă a mușchilor, ci și cea pasivă a formațiunilor capsulelor ligamentare și a dispozitivului osteo-articular în ansamblul său.

Ca mijloc pasiv de stabilizare ortostatică, acesta acționează prin pârghiile de gradul I ale membrilor inferioare, ca lanțuri cinematice închise, iar prin cele de gradul III ale membrilor superioare, ca lanțuri cinematice deschise, intervenind în mod complementar la realizarea celor mai diverse acte motorii particulare poziției bipede.

Numeroase cercetări privind stațiunea verticală au putut demonstra că un om echilibrat convenabil în poziție verticală prezintă o activitate musculară scăzută la nivelul trunchiului și al coapselor. Explicația acestor constatări surprinzătoare stă în poziția scheletului, ligamentelor și părților moi, în așa fel încât un echilibru tranzitoriu și instabil poate fi asigurat în mod pasiv. Aportul acestuia poate suplini parțial sau total stabilitatea creată de dispozitivul activ muscular în unele cazuri patologice, cum ar fi paralizile poliomiolitice. Această poziție verticală pasivă nu poate fi menținută și subiectul ar cădea dacă nu ar interveni activitatea musculară (un paraplegic nu poate sta în picioare). De îndată ce intervine o pierdere de echilibru apar reacțiile musculare compensatoare complexe care să-l restabilească; în acel moment, contracția musculară încetează, până la apariția unui nou dezechilibru.

Un om în poziție verticală pasivă poate cădea în orice direcție: înainte, înapoi sau într-o parte. Mușchii care se opun căderii, în special cei din grupul extensorilor, joacă un rol antigravitațional. În funcție de direcția căderii, acest rol antigravitațional îi revine unuia sau altuia din mușchii trunchiului sau membrilor. Atunci când corpul se apleacă în față, extensorii trunchiului și flexorii gambei se contractă cu o forță suficientă pentru a restabili echilibrul, ca urmare a unor reflexe miotatice declanșate și coordonate de un veritabil dispozitiv kinestezic cuplat analizatorilor vestibular și vizual. Când, dimpotrivă, corpul se răstoarnă în spate, se contractă marii drepti abdominali și extensorii gambei, în timp ce o înclinare laterală antrenează un răspuns controlateral al oblicilor.

Aceste răspunsuri sunt de origine reflexă și rezultă din influxul provenit, în parte, de la receptorii de întindere din trunchi și membrele inferioare și, în parte, de la receptorii cefalici, mai ales ai ochilor. Se constată apoi că stațiunea verticală cu ochii închiși este puțin stabilă, fiind însoțită de oscilații ale trunchiului. Această observație poate ușor dovedi că afeerențele vizuale joacă un rol important în menținerea reflexă a staționării verticale la om.

Aspectele prezentate converg la ideea că reglarea posturii normale la corpul intact depinde, în consecință, de activitatea integrală a tuturor mecanismelor reflexe pe care le-am amintit. Fiecare celulă a cornului ventral este un punct de convergență; la acest nivel se opresc fibrele provenind de la numeroase rădăcini dorsale și cele provenite de la toate nivelurile trunchiului cerebral și ale măduvei spinării. Postura este normală atunci când activitatea acestor căi convergente este coor-

donată în mod convenabil. Menținerea unei poziții și mișcările de adaptare destinate să restabilească echilibrul pun în joc o mare parte a musculaturii scheletice și numeroase zone din axul cerebro-spinal, care vor fi discutate mai pe larg la funcțiile motorii ale SNC. În acest sens, rămâne valabilă afirmația că postura este baza mișcării, astfel încât, prin intermediul acesteia, plecând de la o postură se ajunge totdeauna la o altă postură. Datele prezentate, corelate într-un concept de analiză anatomo-biomecanică, fac obiectul unor preocupări de specialitate ortopedică și recuperatională privind patologia staticii și locomoției umane, ele fiind tratate pe larg în cadrul acestor discipline.

#### 19.4.3. MECANISMELE GENERALE ALE LOCOMOȚIEI

Impusă de interacțiunea permanentă și sub cele mai diverse forme cu mediul înconjurător, mișcarea corporală în ansamblu sau a diferitelor sale segmente reprezintă unul din mijloacele principale de relație și adaptare continuă a organismului la condițiile mereu schimbătoare ale mediului. Implicit, se poate explica astfel gradul înalt de diferențiere a mișcării în evoluția animală, care este particulară fiecărei specii conform cu modul său de viață, fapt evidențiat și în cadrul dezvoltării motorii din viața intrauterină. Încă din acest stadiu, ființa umană are reflexul absolut al necesității de a se mișca.

Nou-născutul vine pe lume cu o activitate motorie de bază și o dotare în mișcări dezordonate care, ulterior, se vor putea individualiza în raport cu evoluția sa.

În primele săptămâni de viață, nou-născutul prezintă chiar un „mers automat tip primar”, în cazul când este susținut de axile. Acesta dispăre și reapare abia către sfârșitul primului semestru sau chiar al primului an de viață, sub forma unui automatism condiționat. În tot acest interval, se instalează o stare de astazie, caracterizată prin absența echilibrului în poziție ortostatică. Când stațiunea bipedă este pe deplin câștigată, la 4—5 ani, se poate vorbi de un început al educației motorii.

În acest caz, schemele motorii în vederea însușirii unor mișcări elementare, legate de universul încă limitat al copilului care se dezvoltă în cursul primilor 3 ani de viață, sunt condiționate de forțele gravitaționale, în particular, și de mediul înconjurător (spațiu, suprafață, obiecte), în general.

##### 19.4.3.1. Noțiuni generale de dinamică și cinematică locomotorie

Locomoția — deplasarea, mișcarea în sens biomecanic — apare ca o modificare a poziției corpului, în general, sau a unor părți din acesta, în particular. Apelând la principiile mecanicii în analiza funcției de locomoție, se pleacă de la tratarea aspectelor dinamice și cinematice ale acesteia. Studiul dinamic al genezei mișcării este legat de forțele care colaborează la realizarea cuplului de mișcare, cât și de factorii de care depinde dezvoltarea acestor forțe.

Studiul cinematic se referă la stabilirea reperelor de mișcare, a direcțiilor și amplitudinii acestora în diverse planuri și în raport cu diferite axe biomecanice, cât și a diferite cupluri și lanțuri cinematice dezvoltate la nivelul aparatului locomotor.

Analiza dinamică a locomoției este completată cu enunțarea unor principii generale de biomecanică morfo-funcțională.

**Biodinamica locomoției.** Mișcările care realizează locomoția corpului omenesc sunt rezultatul acțiunii combinate a unui ansamblu de componente biomecanice active și pasive, care fac parte integrantă din alcătuirea aparatului locomotor. În acest sens, activitatea statică posturală, cât și cea dinamică locomotorie sunt asigurate de intrarea în joc, pe de o parte, a unor elemente anexate aparatului locomotor (receptori, nervi, centri nervoși) și, pe de altă, a unor componente proprii ale acestuia (mușchi, pârghii osoase, articulații).

Realizarea actului motor propriu-zis impune participarea obligatorie a tuturor componentelor amintite, iar finalizarea și specificitatea acestuia sunt condiționate de ordinea succesiunii în timp a unor evenimente informaționale și efectoare, începând cu mesajul senzitiv, mesajul motor (voluntar sau reflex), contracția musculară și terminând cu mobilizarea sau fixarea pozițională a componentelor osteo-articulare.

Astfel, o mișcare poate fi declanșată voluntar printr-un mesaj senzitiv, particular vizual, care inițiază suita ulterioară de evenimente în ordinea amintită. În cazul unei mișcări reflexe, de redresare, are loc o antrenare inițială a componentelor osteo-articulare, cu solicitarea ulterioară a receptorilor de întindere fusali și tendinoși declanșatori ai unui mesaj senzitiv inconștient, urmat de succesiunea celorlalte evenimente în ordinea citată mai sus, până la mobilizarea sau fixarea pozițională favorabilă actului motor impus.

O parte din evenimentele amintite (geneza și conducerea mesajului senzitiv și a celui motor) este tratată în cadrul funcțiilor senzitive și motorii ale SNC; în acest context, se vor face doar referiri strict legate de interacțiunile lor în organismul luat ca un tot unitar. Din acest punct de vedere, se revine asupra unor aspecte privind contracția musculară în organism, ca principală forță motrice, alături de acțiunea pârghiilor osoase și mobilizarea osteo-articulară, ca elemente mecanice definitorii ale funcției locomotorii.

**Coordonarea acțiunilor musculare în locomoție.** Fie că sunt implicați în realizarea mișcărilor voluntare, semivoluntare sau reflexe, în exercitarea unui act motor intervin, în afara mușchilor principali (agoniști), și alte grupe musculare, din care deosebim:

- *motorul primar* este mușchiul care controlează efectuarea continuă și gradată a mișcării conform legii Sherrington (vezi SNC);
- *mușchii de fixare* susțin segmentul în poziția cea mai utilă, conferind forța mișcării;
- *mușchii neutralizatori* sunt antagoniștii care suprimă mișcarea secundară a „motorului principal”, intervenind după terminarea mișcării. Interacțiunea dintre mușchii sinergici și antagoniști mărește suplețea și



precizia mișcării, care crește odată cu creșterea numărului de mușchi antrenati în mișcare. Cu cât relaxarea antagoniștilor este mai mare, cu atât mișcarea este mai rapidă și mai puternică. Cu cât direcția tracțiunii se îndepărtează de normală, cu atât este mai important rolul sinergicilor în controlul orientării. Astfel, problema intervențiilor musculare în actul motor devine și mai complexă, ținând seama atât de funcționarea globală sau zonală a unora din mușchi, cât și de participarea coordonată a unor lanțuri de grupe musculare. Acestea, prin acțiuni armonice sincronizate într-o anumită succesiune, dezvoltă întreg ansamblul de mișcări particulare unei anumite activități motorii, în vederea menținerii unei poziții, sau executării unei deplasări ori a unui travaliu în cele mai variate circumstanțe.

Ca dispozitiv activ al aparatului locomotor, mușchii scheletici asigură diversele activități ale acestuia prin capacitatea lor de contracție de tip *izotonic* sau *izometric*, producând fie deplasări ale pârghiilor pasive osoase în contextul unor mișcări, fie menținerea unei anumite poziții a acestora în cadrul activității posturale. În timp ce, în condițiile întregului organism, contracțiile sunt obținute în majoritatea cazurilor de ambele tipuri și în special sub forma lor fuzionată de secuse multiple — cunoscute sub denumirea de *tetanos* și generate prin impulsurile nervoase reflexe sau voluntare, contracția mușchiului izolat se obține cu ajutorul excitației directe sau indirecte a preparatului gastrocnemian (de broască). Se pot înregistra în acest caz, cu ajutorul unor miograme, începând de la secusa simplă (izotonică sau izometrică), până la contracția fuzionată imperfect sau perfect, de durată și amplitudine diferite, în raport cu felul excitației, durata, amplitudinea și frecvența de aplicare.

**Acțiunea pârghiilor osoase.** Scheletul poate fi considerat ca o combinație de pârghii ce alcătuiesc dispozitivul pasiv osteo-articular al aparatului locomotor.

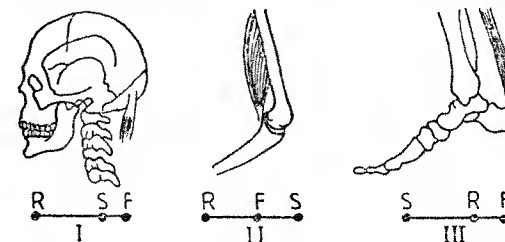
Tipul, amplitudinea și forța mișcărilor sunt guvernate, pe de o parte, de lungimea pârghiilor osoase și natura articulațiilor care leagă segmentele mobile, cât și de dispoziția, forma și numărul mușchilor care acționează asupra acestora, ca și de sarcinile care trebuie să fie mobilizate.

În acest caz, ca forță motrice care ar interveni în realizarea mișcărilor poate fi considerată și acțiunea pârghiilor osoase. Ținând cont de definiția lui Lapique, în care „mușchiul este un organ diferențiat ce produce prin contracția lui un lucru mecanic”, segmentele osoase asupra cărora acesta acționează se comportă din punct de vedere mecanic asemenea unor pârghii.

Un scurt rapel ne precizează trei puncte de aplicare a forțelor la nivelul pârghiei: două aparțin forțelor statice de sprijin (S) și rezistență (R); al treilea punct aparține forței motorii (F) (fig. 466).

La pârghia reprezentată de un oarecare segment osos, sprijinul (S) este reprezentat de axa biomecanică a mișcării sau de punctul de sprijin pe sol; rezistența (R) este dată de greutatea corpului sau a segmentului care se deplasează, la care se poate adăuga și greutatea sarcinii de mobilizat, iar forța (F) este reprezentată de inserția pe segmentul osos a muș-

Fig. 466. Exemple de pârghii din corpul omenească de gradul I, II, III.



chiului care realizează mișcarea. După raportul de aplicare a acestor trei puncte, pârghiile se clasifică în: pârghii de gradul I (cu sprijinul la mijloc), de gradul II (cu rezistența la mijloc) și de gradul III (cu forța la mijloc).

Funcția mecanică a pârghiilor și extrapolarea lor la nivelul angrenajului osteo-articular se deduce din formula de echilibru:

$$F \times l = R \times r,$$

în care F=forța, l=brațul forței; R=rezistența și r=brațul rezistenței.

De aici, pârghiile de gradul I sunt cunoscute ca pârghii de echilibru, cele de gradul II ca pârghii de forță, iar cele de gradul III ca pârghii de viteză.

Raportul de distanță a punctelor de aplicare a celor trei forțe are o deosebită importanță în mecanica pârghiilor, de gradul III în special. În acest caz, pârghiile în care forța de aplicare este mai apropiată de punctul de sprijin sunt etichetate ca fiind și de viteză, iar cele în care aceasta este apropiată de punctul de rezistență sunt utilizate ca pârghii de forță, acționând însă cu viteze mult mai scăzute.

**Mobilitatea dispozitivului articular.** Mobilitatea articulară trebuie considerată ca un factor activ care participă la realizarea mișcărilor, impunând chiar direcția acestora, astfel încât joacă rolul unei forțe motrice. În acest caz, articulațiile nu au numai un simplu rol pasiv în executarea mișcărilor, forma lor și gradul de libertate de mișcare pe care îl oferă reprezentând factori importanți care dirijează direcția și sensul mișcărilor, putând limita, în același timp, și amplitudinea acestora.

Din punct de vedere al mobilității articulare, pe plan funcțional nu se pot distinge decât două categorii de articulații: unele care sunt concepute pentru mișcarea pieselor scheletice (articulațiile membrelor și mandibulei), denumite mobile, iar altele care au, dimpotrivă, rol în sudura acestora și fixitatea lor (articulațiile oaselor craniene), cunoscute sub numele de articulații imobile sau fixe (fig. 467).

**Interacțiuni biomecanice externe.** La realizarea funcției de locomoție, „forțelor somatice” descrise mai sus (comanda nervoasă motorie, contracția musculară, acțiunea pârghiilor osoase, mobilitatea articulară) li se opun o serie de factori ai mediului extern cu care aparatul locomotor interacționează în timpul activităților sale specifice.



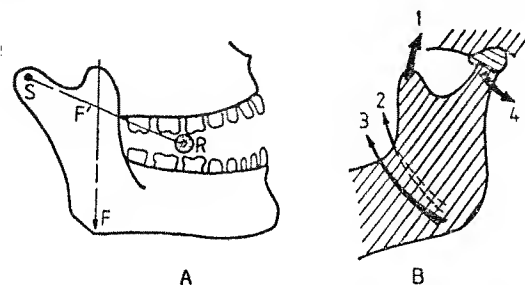


Fig. 467. Dispozitivul masticator temporo-mandibular. A: Mandibulă — pârghie de gradul III. B: Forțe active musculare. (1) temporal; (2) maseter; (3) pterigoidieni; (4) articulația temporo-mandibulară.

Dintre aceștia, atrag atenția: greutatea corpului impusă de forța gravitațională care tinde să atragă corpul spre pământ, inerția care tinde să prelungească și să mențină o stare dată, presiunea atmosferică ca o componentă a forței gravitaționale, cu rol deosebit pentru menținerea în contact a suprafețelor articulare, rezistența mediului care tinde să se opună mișcării corpului, cât și forța de frecare care interacționează în contactul componentelor corporale cu solul, căreia i se alătură și forța de reacție a suprafeței de sprijin, egală și de sens opus forței gravitaționale.

Spațiul restrâns al expunerii nu permite tratarea mai pe larg a unor astfel de interacțiuni, ele fiind consemnate în diverse alte capitole și aparținând unor domenii de strictă specialitate.

#### 19.4.3.2. Biocinematica locomoției

Analiza cinematică a mișcării pornește de la stabilirea reperelor de mișcare (planuri și axe), a tipurilor, direcțiilor și amplitudinii mișcărilor în raport cu aceste repere, precum și a diferitelor cupluri și lanțuri cinemactice care participă la realizarea celor mai diverse activități locomotorii.

**Repere biocinematice.** Planurile anatomice sunt suprafețe care secționează imaginar corpul omenesc sub o anumită incidență. În raport cu poziția anatomică, se disting trei planuri de referință, perpendiculare unele pe altele.

— *Planul sagital*, numit astfel pentru că este dispus pe direcția suturii sagitale a craniului, pe direcțiile verticală și antero-posterioară. Planul medio-sagital împarte corpul în două jumătăți, dreaptă și stângă.

— *Planul frontal* este denumit astfel deoarece urmează direcția suturii fronto-parietale sau coronare a craniului. Este dispus vertical și împarte corpul într-o parte anterioară și o parte posterioară.

— *Planul transversal* este dispus orizontal și împarte corpul în două părți: superioară și inferioară.

Punctul de intersecție a celor trei planuri reprezintă centrul de greutate al corpului.

**Axele biomecanice articulare.** Articulațiile mobile (în special diartrozele) pot prezenta unul, două sau chiar trei grade de libertate, corespunzând pentru majoritatea mișcărilor mecanice de rotație cu una, două sau chiar trei axe de mișcare materializată.

Axa de mișcare reprezintă linia situată într-un anumit plan (sagital, frontal sau transversal), în jurul căreia unul din segmentele osoase se deplasează față de celălalt. Uneori, aceasta nu este neapărat fixă, putându-se deplasa odată cu segmentul, încât cunoașterea acestora devine indispensabilă pentru determinarea amplitudinilor articulare de mișcare. Există trei axe fundamentale perpendiculare una pe alta, care corespund planurilor de referință: axa sagitală, axa frontală și axa longitudinală.

— *Axa sagitală* este situată în plan sagital, fiind orientată și dirijată dinainte înapoi; această axă permite mișcări de abducție și adducție în plan frontal.

— *Axa frontală* este situată în plan frontal, în direcție orizontală și dirijată transversal; permite mișcări de flexie și extensie în plan sagital.

— *Axa longitudinală* este verticală și permite mișcări de rotație internă și externă în plan transversal.

**Tipuri și direcții de mișcare.** Mișcările se pot clasifica în raport cu planul în care este dispusă axa lor de mișcare și în funcție de participarea grupelor musculare (antagoniste fixatoare și neutralizatoare) la acțiunea „motorului” principal (agoniștii — de care depind forța, amplitudinea și poziția în care se execută mișcarea).

În funcție de planurile și axele de referință deosebim:

1) *flexia și extensia*. Sunt mișcări executate în plan sagital, în jurul axei frontale;

2) *abducția și adducția*. Sunt efectuate în jurul axei sagitale într-un plan frontal. În raport cu planul sagital al corpului, abducția depărtează, iar adducția apropie de acest plan toate segmentele membrilor;

3) *înclinarea (inflexia) laterală*. Desemnează mișcări de lateralitate ale capului, gâtului și trunchiului, într-un plan frontal, în jurul axei sagitale. În mod obișnuit, la aceste mișcări se asociază și o rotație;

4) *rotația*. Se efectuează în jurul axului longitudinal și în plan transversal pentru toate părțile corpului, în afară de omoplat și claviculă. Poate fi externă și internă;

5) *bascula*. Termenul se utilizează pentru a defini anumite mișcări ale bazinului și omoplatului. În cazul omoplatului, bascula traduce o rotație în jurul axei sagitale, în timp ce pentru bazin aceasta poate fi în anteversie (anterior), retroversie (posterior) sau laterală (spre stânga sau dreapta);

6) *circumducția*. Este mișcarea care se execută simultan pe mai multe planuri, fiind o combinație succesivă de mișcări de flexie, extensie, abducție și adducție, care descriu o mișcare circulară particulară;

7) *glisarea și hiperextensia*. Sunt mișcări care depășesc limitele fiziologice. Glisarea se produce la nivelul suprafețelor articulare plane sau

foarte ușor incurbate, în timp ce hiperextensia semnifică depășirea limitelor fiziologice ale rezistenței.

Ținând cont de gradul de participare a grupelor musculare antagoniste, fixatoare și neutralizatoare la acțiunea mușchilor agoniști, mișcările mai pot fi clasificate în: (1) mișcări de tensiune slabă (scrisul, mișcările de finețe și îndemănare); (2) mișcări de tensiune rapidă (mișcări de forță); (3) mișcări balistice (aruncări, loviri etc.); (4) mișcări de oscilație (pendulări).

În ceea ce privește modul de declanșare și desfășurare sau blocare a unor mișcări cu participarea unor relee motorii conștiente sau inconștiente, acestea sunt împărțite în mișcări voluntare și involuntare (automate).

**Particularitățile mișcărilor voluntare.** Se încearcă adesea o distincție între mișcările „voluntare” și cele „automate” (mersul, săritura, fuga).

În acest sens, clasificarea existentă, în mișcări pur voluntare și mișcări involuntare (automate, inconștiente, reflexe), își pierde sensul, mișcările voluntare rămânând ca atare doar în scopul lor de realizare, cu participarea obligatorie a unor mecanisme complexe inconștiente, automate. În plus, realizarea unei asemenea împărțiri devine și mai dificilă ținând cont de posibilitățile evoluției unei activități motorii voluntare dobândite prin exercițiu într-o activitate automată datorită transformării într-o deprindere.

Totuși, unele particularități pot fi atașate mișcărilor voluntare, pentru o mai bună conturare în raport cu celelalte:

— mișcarea voluntară cea mai simplă implică participarea unor multiple grupe musculare;

— întinderea și forța mișcărilor voluntare pot fi modificate atât prin variația frecvenței de descărcare a fiecărui motoneuron, cât și prin variația numărului de motoneuroni și, în consecință, a numărului de unități motorii puse în joc (confirmat prin traseu EMG de interferență);

— diversele componente ale mișcărilor voluntare trebuie să se succedă într-o ordine convenabilă, iar mișcarea în întregime să fie adaptată la stimulii care o nasc;

— mișcarea voluntară se grefează întotdeauna pe un fond de activitate posturală.

O serie de aspecte privind mecanismele de producere și dirijare a acestora spre un anumit scop sunt amintite în cadrul funcțiilor motorii ale SNC.

**Activități motorii involuntare (automate).** În cazul în care evoluția unor activități motorii voluntare ajunge la o deprindere, însoțită prin exercițiu, aceasta poate căpăta un caracter automat stereotipic. Printre cele mai importante se situează mersul, alergarea, săritura și o serie de activități efectuate cu membrele superioare, cum ar fi scrisul sau cântatul la un instrument.

Pentru exemplificarea unor aspecte privind particularitățile de producere a mișcărilor automate, ne oprim asupra mersului.

Ca activitate motrice automată în care intervin mecanisme atât de reglare a mișcării, cât și de echilibrare statokinetică, mersul reprezintă deprinderea motrică prin care se realizează în mod obișnuit locomoția corpului în coordonatele spațiale. Mecanismul principal pe care se bazează mersul este mișcarea alternativă și constantă a celor două membre inferioare care-și asumă pe rând funcția de suport și propulsor.

Evoluția filogenetică a dus la dezvoltarea unei astfel de forme arhitecturale a corpului omenesc, încât acesta să poată acționa cu o remarcabilă conservare de energie și, în același timp, să respecte cele două mari cerințe ale mersului: stabilitate și mobilitate. *Stabilitatea* este esențială, deoarece balansarea și echilibrul trebuie susținute în timpul accelerației, decelerării și oscilațiilor care se produc la fiecare pas. *Mobilitatea* care rezultă din coordonarea activității musculare, a gravitației și a inerției sistemelor de pârghii este indispensabilă dirijării diferitelor segmente ale corpului pe traiectoria progresiei.

**Fazele mersului.** Primul impuls în pornirea mersului este declanșat în apropierea centrului de greutate, când trunchiul se apleacă înainte pentru ca proiecția centrului de greutate să treacă înaintea bazei de susținere; aproape concomitent, membrul inferior de sprijin se extinde și corpul este proiectat înainte și puțin în sus; simultan cu aceasta, celălalt membru inferior, care devine pendulant, părăsește solul și este proiectat înaintea membrului de sprijin și fixat din nou pe sol. Fazele se repetă apoi cu membrele în poziție inversă.

Mersul se compune astfel dintr-o serie de perioade de sprijin unilateral, separate între ele prin perioade de sprijin dublu.

„Pasul” mersului ar corespunde seriei de mișcări care se succedă între cele două poziții identice ale unui singur picior. Prin înregistrări cinematografice de mare viteză (100 de imagini/s) s-au putut preciza patru momente principale: (1) debutul dublului sprijin; (2) dublul sprijin; (3) sprijinul unilateral cu — (a) semipasul posterior, (b) momentul verticalei, (c) semipasul anterior; (4) debutul dublului sprijin ulterior.

**Kinemograma mersului.** Datele prezentate mai sus au fost corelate cu diverse înregistrări, din care kinemograma pare cea mai interesantă (fig. 468).

Traectoria șoldului prezintă două oscilații verticale, una în faza de sprijin și una în faza de pendulare.

Traectoria genunchiului sugerează fidel mișcările de dublu sprijin și de sprijin unilateral prin oscilațiile de urcare și coborâre a traiectoriei.

Traectoria articulației gleznei este puțin mai complicată, dar ea urmărește fidel fazele contactului și dezlipirii plantei de sol.

În patologia deficiențelor musculare, mecanismele de deplasare se modifică atât segmentar, cât și în totalitate, determinând o reacție de adaptare a locomotorului pentru utilizarea unor forțe musculare restante și punerea în joc a mecanismelor de stabilizare pasivă. Aceasta este posibilă dat fiind că mersul pretinde o utilizare minimă de forță în care un mare rol, după începerea mișcării, îl au forțele exterioare și în special inerția.

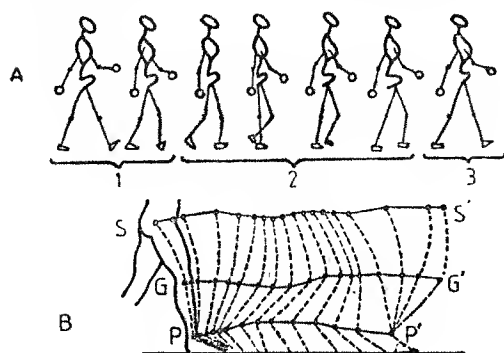


Fig. 468. A: Fazele mersului. (1) sprijin bilateral; (2) sprijin unilateral; (3) sprijin bilateral. B: Kine-mograma mersului normal. SS', traiectoria axei transversale a șoldului. GG', traiectoria axei transversale a genunchiului. PP', traiectoria axei transversale a gleznei (Baciu).

În cazul alergării sau al fugii, care ajută la deplasarea mai rapidă a corpului, înaintarea se face prin trecerea succesivă a unui membru inferior înaintea celui alt, sprijinul efectuându-se însă numai pe câte un picior. Între două momente de sprijin au loc mici sărituri prin aruncarea corpului înainte și suspendarea sa pentru scurt timp în aer.

Centrii de greutate în atcrizare nu se deplasează rectiliniu, descriind un traiect sinusoidal în plan vertical și orizontal. Sprc deosebire de mers, în fugă corpul se detașează de pământ înainte ca piciorul anterior să-l fi atins.

În săritură, omul realizează chiar o desprindere momentană de sol, în unele cazuri suficient de marc, așa cum are loc în volei, baschet, săritura în lungime sau în înălțime etc. În toate aceste desprinderi, participă aproape întreaga musculatură a aparatului locomotor pentru realizarea echilibrului și mișcării, dar într-o proporție diferită calitativ și cantitativ, funcție de anumite faze particulare unei activități motrice.

În cadrul altor deprinderi motrice, se pot aminti mișcările complexe ale membrelor inferioare și superioare, cu implicații în diverse activități semiautomate sau automate, ca balutul, patinajul, scrisul, cântatul la diverse instrumente, sculptura etc.

În același context amintim mișcările mandibulare legate de îndeplinirea actului masticator sau al celui fonator, cu participarea mușchilor din teritoriile laringian și faringian, alături de mișcările globilor oculari, cu implicații în funcțiile vizuale, de echilibru, orientare și de relație a organismului în complexitatea elementelor din mediul exterior.

## 20. FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS

### 20.1. ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI NERVOS

Sistemul nervos este reprezentat de ansamblul căilor de conducere și al centrilor nervoși care recepționează, conduc, stochează, prelucurează și integrează informații senzitivo-senzoriale de diverse tipuri, în vederea elaborării reacțiilor reflexe și voluntare de apărare și adaptare a organismului la condițiile variabile impuse de mediul extern sau intern.

Căile de conducere și centrii nervoși care asigură sensibilitatea senzitivo-senzorială și activitatea somatică motorie, indispensabile relațiilor organismului cu mediul înconjurător, aparțin sistemului nervos somatic sau de relație.

Căile și centrii nervoși care reglează funcțiile vitale vegetative (circulație, digestie, respirație, excreție etc.) formează sistemul nervos vegetativ.

Ambele componente ale sistemului nervos prezintă un segment central (intranevraxial) și altul periferic (extranevraxial). Căile aferente extranevraxiale sunt în majoritatea cazurilor comune sistemului nervos somatic și celui vegetativ. Ele sunt formate din prelungirile dendritice și axonale ale neuronilor senzitivi și senzoriali cu sediul în ganglionii spinali și, respectiv, cranieni. Excepție fac doar fibrele senzitive plecate de la nivelul zonelor reflexogene viscereale. La rândul lor, căile eferente posedă centri și fibre nervoase proprii fiecăreia din cele două componente ale sistemului nervos.

Centrii sistemului nervos somatic sunt situați numai intranevraxial, în strânsă interdependență cu centrii organo-vegetativi cerebro-spinali. Spre deosebire de centrii coordonatori ai vieții de relație, centrii organo-vegetativi au sediul atât intranevraxial, cât și extranevraxial, la nivelul ganglionilor paravertebrali, prevertebrali și previscerali.

Pe plan funcțional, sistemul nervos somatic asigură relațiile dintre organism și mediul înconjurător, în timp ce sistemul nervos al vieții vegetative reglează și adaptează la necesități activitatea organelor și țesuturilor care aparțin aceluiași organism. Cele două sisteme sunt interconectate la diferite niveluri ale axului cerebro-spinal, realizând împreună cu sistemul endocrin reacțiile neuro-endocrino-metabolice generale și locale de răspuns la diversele solicitări, urmate de restabilirea și menținerea echilibrelor homeostazice, caracteristice stării de sănătate.

Subordonate sistemului nervos, glandele endocrine reprezintă cea de a treia cale eferentă cu rol predominant în reglarea funcțiilor metabolice ale organismului.

Spre deosebire de reacțiile somato-vegetative compensatoare, care sunt rapide, intervenția glandelor endocrine este de regulă lentă, prelungind în timp efectele componentei nervoase inițiale. Ca urmare a informațiilor sosite la centrul coordonator, pe căile aferente senzitivo-senzoriale din mediul ambiant și propriul organism, sistemul nervos elaborează, dirijează și armonizează reacțiile motorii și secretorii eferente, indispensabile apărării, adaptării și homeostaziei. Funcționând după principiul conexiunii inverse și retroacțiunii, căile aferente și eferente se influențează reciproc prin procese de autoreglare și control de tip *feed-back* negativ și pozitiv, cu participarea obligatorie a centrilor coordonatori, în vederea corectării reacțiilor neuro-endocrine și adaptării permanente a acestora la necesitățile variabile ale organismului.

Complexitatea activităților de control pe care le realizează sistemul nervos este unică. El primește mii de informații de la nivelul organelor senzoriale, pe care le integrează pentru a elabora un răspuns corespunzător, în scopul de a realiza o confirmare cât mai adecvată a organismului la mediul înconjurător.

De altfel, integrarea organismului în mediul său de viață se realizează datorită:

- posibilității de traducere a variațiilor energetice înconjurătoare în senzații specifice, prin intermediul „sistemelor aferente” sau al „sistemelor senzitivo-senzoriale”;
- capacitatea de a elabora și realiza reacții de răspuns adecvat solicitărilor din mediul înconjurător, prin „sisteme eferente” sau „sisteme motorii”;
- activități de integrare adecvată a organismului în mediul său de viață, printr-o tratare corespunzătoare a informațiilor. Rezultatul acestor procese asigură comportamentul adecvat, iar la om și funcțiile intelectuale.

Astfel, sistemul nervos realizează preluarea, transmiterea și integrarea informațiilor senzitivo-senzoriale și elaborarea reacțiilor adaptative reflexe și voluntare (comportamentale, ideative și psiho-emoționale).

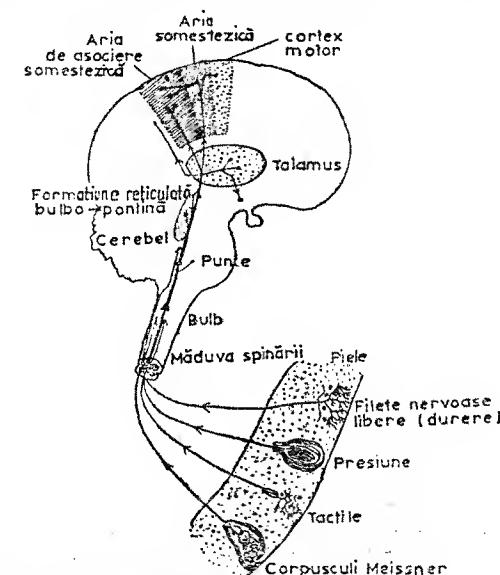
#### 20.1.1. SISTEMLER SENZITIVO-SENZORIALE

Cea mai mare parte a activității sistemului nervos este rezultatul experienței senzoriale care provine de la receptorii senzitivo-senzoriali tactili, termici, dureroși, vizuali, auditivi, gustativi, olfactivi, proprioceptivi, statokinetici etc.

Impactul dintre variațiile energetice din mediul extern și senzorii organismului poate să genereze reacții imediate sau memoria lor poate fi stocată la nivelul creierului timp de minute, săptămâni sau ani, contribuind astfel la realizarea unor reacții ulterioare.

De la nivelul receptorilor, informația abordează sistemul nervos central, antrenând în activitate măduva spinării, trunchiul cerebral, cerebelul, talamusul și ariile senzitivo-senzoriale corticale (fig. 469).

Fig. 469. Reprezentare schematică a sistemului aferent senzitiv.



Din informațiile senzitivo-senzoriale ajunse la scoarța cerebrală, numai o mică parte servește la inițierea răspunsului reflex sau voluntar imediat. Majoritatea lor este stocată și prelucrată în vederea realizării unor activități motorii sau ideative ulterioare.

#### 20.1.2. SISTEMLER MOTORII SAU EFECTOARE

Sistemul nervos central are ca principal rol controlul diverselor activități ale organismului (contractia mușchilor scheletici, a mușchilor netezi din structura organelor interne, secreția glandelor exo- și endocrine). Aceste activități poartă numele generic de funcții motorii ale sistemului nervos, iar mușchii și glandele respective sunt denumite efectori, întrucât efectuează activități dictate de semnalele nervoase (fig. 470).

Componentele sistemului nervos care asigură controlul contracției musculaturii scheletice alcătuiesc „sistemul motor somatic”.

Un sistem asemănător care controlează activitatea mușchilor netezi și a glandelor exo- și endocrine ce operează în paralel cu sistemul motor somatic reprezintă „sistemul motor vegetativ”.

Sistemul nervos central participă la realizarea motricității organismului, prin intermediul unor structuri care cuprind arii corticale, nucleii bazali, cerebelul, trunchiul cerebral și măduva spinării. Fiecare etaj are particularități funcționale specifice de intervenție în controlul motricității organismului. Astfel, în timp ce regiunile inferioare (măduva, trun-

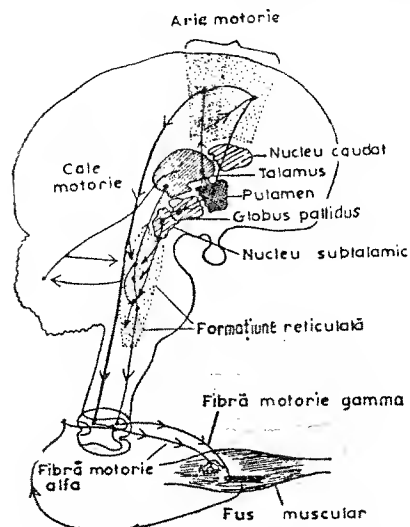


Fig. 470. Representarea schematică a sistemului motor.

forme de activitate a organismului. Cum atât stocarea și prelucrarea informațiilor, cât și elaborarea răspunsurilor reflexe sau voluntare au loc la nivelul sinapselor interneuronale, într-un prim moment vor fi succint prezentate principalele date de histo-fiziologie neuronală.

## 20.2. ELEMENTE DE HISTO-FIZIOLOGIE NEURONALĂ

Ca unitate morfo-funcțională și genetică elementară a sistemului nervos, neuronul prezintă o citoarhitectonică adaptată acestei funcții. Neuronii sunt celule prevăzute cu un corp (somă, pericarion) și o aureolă de prelungiri (axon, dendrite) (fig. 471).

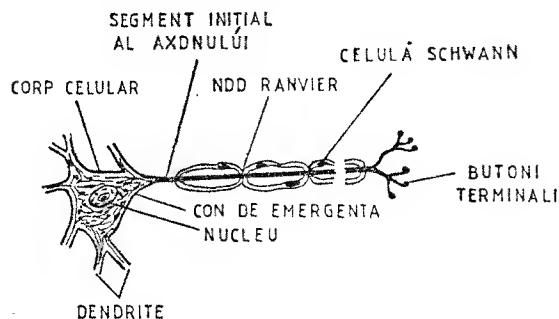


Fig. 471. Representarea schematică a unui neuron.

chiul cerebral) realizează în special răspunsuri reflexe instantanee, automate, la stimuli senzitivo-senzoriali, regiunile superioare participă la elaborarea unor mișcări deliberate, controlate prin procesele de gândire de la nivelul emisferelor cerebrale.

Activitatea sistemului nervos poate fi asimilată funcționării ordinatorilor, ale căror circuite de intrare sunt comparabile cu sistemele senzoriale, iar circuitele de ieșire cu sistemele motorii. Între circuitele de intrare și ieșire se găsesc mecanisme care efectuează diferite tipuri de calcule, într-o succesiune determinată de unitatea de programare.

Creierul uman se comportă ca un ordinator ce primește informații senzitivo-senzoriale pe care le utilizează, împreună cu informațiile stocate, în vederea elaborării diverselor

### 20.2.1. NEURONUL

În corpul celulei neuronale se regăsește majoritatea structurilor celulare.

Membrana neuronală, învelișul periferic al neuronului, reprezintă o diferențiere citoplasmatică destinată în același timp delimitării, dar și comunicării cu mediul pericelular. Organizarea sa moleculară se acceptă a fi cea în „mozaic lichid” (Singer și Nicolson).

Nucleii și alte organite celulare (reticul endoplasmatic, ribozomi, aparat Golgi, condriom, lizozomi) sunt bine reprezentate la nivelul pericarionului, fără a prezenta particularități evidente. Apar în schimb anumite diferențieri specifice, cum ar fi corpusculii Nissl și neurofibrilele (fig. 472).

Corpusculii Nissl (substanța tigroidă) reprezintă o diferențiere specific neuronală a reticulului endoplasmatic. Sunt formați din rânduri paralele de tubuli, având numeroși ribozomi atașați. Îndeplinesc funcții importante în procesele metabolice și în special în sinteza proteică.

Neurofibrilele sunt agregate proteice filamentoase mai mult sau mai puțin complexe. Asemenea structuri au fost observate și în alte tipuri de celule (nevroglii). Neurofibrilele reprezintă de fapt artefacte constituite prin agregarea unor ultrastructuri, sub acțiunea fixatorilor și coloranților utilizați în microscopia optică. Aceste structuri, evidențiate la

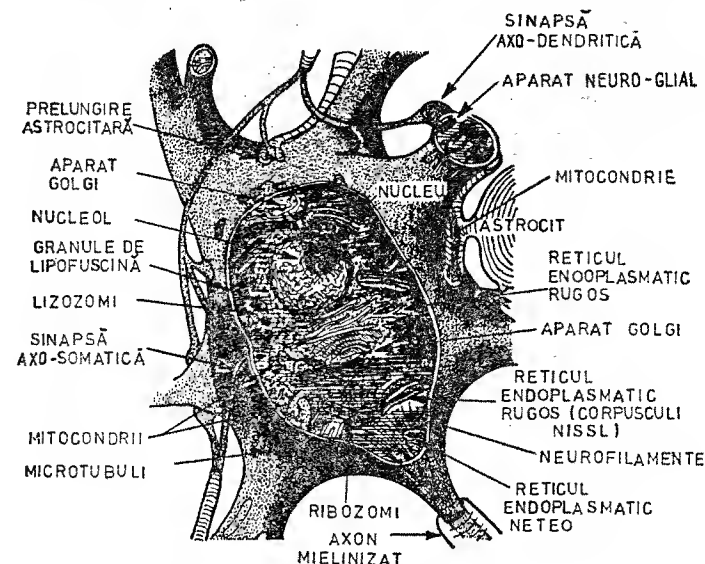


Fig. 472. Structura pericarionului neuronal (representare schematică).

microscopul electronic, sunt neurofilamentele și neurotubulii. Neurofilamentele distribuite abundant în toate segmentele neuronului sunt aggregate de subunități proteice globulare dispuse longitudinal. Au un diametru de 80—100 Å. Neurotubulii (microtubulii) sunt structuri tubulare, cu un diametru mult mai mare (240 Å), formate dintr-un perete dens și o zonă centrală mai clară.

Semnificația funcțională a acestor structuri nu este deocamdată bine precizată. Li se atribuie un rol de suport (schelet) fibrilar intraneural. Neurotubulii, ce par a fi o diferențiere a reticulului endoplasmatic, ar avea rol în activitățile sintetice și de transport neuronale. Tubulina, proteina de constituție a acestor structuri, pare a fi implicată în transportul axonal de substanțe cu rol trofic.

**Particularități secretorii.** Există neuroni cu structuri și funcții asemănătoare cu cele ale celulelor glandulare. Acești neuroni, descriși în sistemul hipotalamo-hipofizar, prezintă toate caracteristicile structurale și funcționale ale oricărui neuron (granulații Nissl, neurofibrile, sinapse la nivelul somei și dendritelor, geneza potențialelor de acțiune, excitabilitate electrică etc.). Alături de aceste particularități tipic neuronale, celulele din categoria citată prezintă și anumite trăsături distinctive: axonii se termină în apropierea unui vas de sânge; în pericarion, aparatul Golgi produce granule de secreție care se conglomerază, formând picături și vezicule ce migrează în lungul axonului, la a cărei extremitate își varsă conținutul hormonal spre teritoriul vascular. La aceste aspecte particulare se adaugă și constatarea mai generală a faptului că majoritatea covârșitoare a neuronilor transmit influxul nervos prin intermediul unor substanțe mediatore (noradrenalina, acetilcolina, dopamina etc.). Procesul de producere, sinteză și eliberare a acestor substanțe este, cu excepția destinației finale, extrem de asemănător cu cel observat în neuronii cu așa-zisă activitate glandulară. Prin urmare, se poate considera neuronul ca fiind, în general, o celulă cu capacități de neurosecreție; celulele complexului hipotalamo-hipofizar reprezintă doar un caz particular de diferențiere majoră în sens endocrin.

**Prelungirile neuronului.** *Dendritele.* În forma cea mai tipică sunt prelungiri scurte sau mai groase la bază și ramificate abundant. Conțin mitocondrii, reticul endoplasmatic, granulații Nissl, neurotubuli. Din punct de vedere funcțional, sunt prelungiri celuleipete.

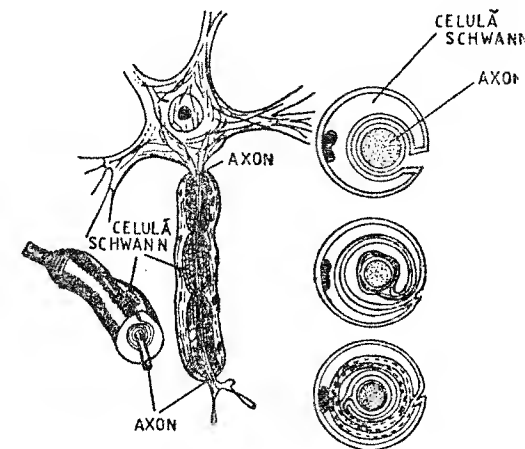
*Axonul (fibră nervoasă).* Element conductor al influxului nervos prin excelență, axonul este componenta cea mai caracteristică a neuronului. După structura învelișului, fibrele nervoase se pot clasifica în două mari categorii: mielinizate și amielinice.

*Fibrele nervoase mielinizate* sunt formate din cilindrax, axolemă, teacă de mielină, teacă Schwann (neurilemă).

Cilindraxul este format din citoplasmă (axoplasmă), conținând neurofilamente, neurotubuli și alte organite, inclusiv mitocondrii; lipsesc corpusculii Nissl.

Axolema reprezintă o continuare a membranei neuronale de la nivelul pericarionului.

Fig. 473. Fibră nervoasă mielinizată. Rolul celulei Schwann în formarea teicii de mielină prin înfășurare.



Teaca de mielină (fig. 473) este un înveliș de natură lipoproteică, întrerupt din loc în loc de strangulațiile (nodurile) Ranvier. Spațiul dintre două noduri Ranvier (internodul) este constant pentru aceeași fibră. Teaca de mielină se formează datorită rulării în spirală a celulelor Schwann, din care dispărește citoplasma. Nodul este zona de contiguitate între celulele Schwann învecinate. La acest nivel axolema este denudată.

*Fibrele nervoase amielinice* (fibre Remak) sunt lipsite de mielină, au un diametru în general redus și sunt acoperite de o teacă Schwann, care este frecvent comună pentru câțiva axoni (10—15).

**Tipuri de neuroni.** Cea mai utilizată clasificare a neuronilor, în afara celei funcționale (neuronii motori, senzitivi, interneuroni), este clasificarea bazată pe numărul și dispunerea prelungirilor. Ținând cont de acest criteriu, se disting neuroni bipolari, unipolari și multipolari (fig. 474).

## 20.2.2. NEVROGLIA

Neuronii nu alcătuiesc decât o parte din masa totală a țesutului nervos, reprezentată în majoritate de un ansamblu de celule de susținere, fibre și substanță intercelulară, cunoscut sub genericul de nevrogliă sau glie. S-au descris până în prezent numeroase tipuri de celule gliale. Mai semnificative din punct de vedere al funcționalității neuronale par a fi: macroglia (astroglia, nevrogliă astrocitară), oligodendrogliă, microglia (mesoglia), nevrogliă ependimară și nevrogliă periferică (celule Schwann și alte tipuri) (fig. 475).

Aceste celule formează membrane perivasculare și perineuronale (bariera hemato-encefalică), furnizează teaca de mielină, formează lama ce limitează sistemul cavității hemato-encefalic, joacă rol fagocitar, nutritiv și de cicatrizare.



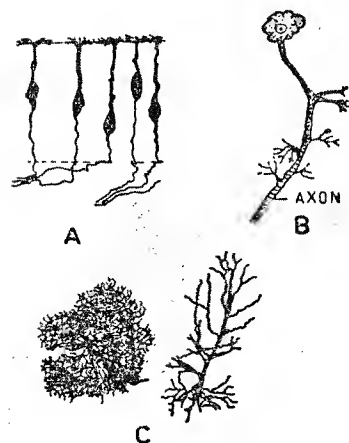


Fig. 474. Tipuri de neuroni.  
A: Bipolari. B: Unipolari. C: Multipolari.

### 20.2.3. FORMAREA, DIFERENȚIEREA ȘI CREȘTEREA NEURONILOR

Neuronii derivă din celulele germinale ale plăcii neurale ectodermice, care se transformă în neuroblaști apolari (lipsiți de prelungiri). Prin migrări succesive, își ocupă poziția definitivă. În acest interval, apar întâi axonul și apoi arborizația dendritică (neuroblaști polari). Maturizându-se, neuroblaștii își dezvoltă toate caracteristicile neuronului adult. Creșterea axonului este strâns legată de un transport axonal celulelifer de substanțe sintetizate la nivelul pericarionului. Proteinele, o parte dintre mediatori, mitocondriile și alte substanțe sunt antrenate de acest flux axonal spre terminația axonală, a cărei creștere o asigură.

Separarea unei părți din axon de pericarion, prin compresiune sau ligatură, determină apariția unor fenomene de degenerescență anterogradă a extremității izolate (degenerescență walleriană), dar și a porțiunii proximale (degenerescență retrogradă), urmate de fenomene de regenerare. Degenerescența anterogradă de tip wallerian demonstrează rolul trofic exercitat de pericarion prin fluxul axonal asupra prelungirilor nervoase. Degenerescența retrogradă însoțită de cromatoliză (distrugerea granulațiilor Nissl) apare sub influența solicitării intense a funcției de

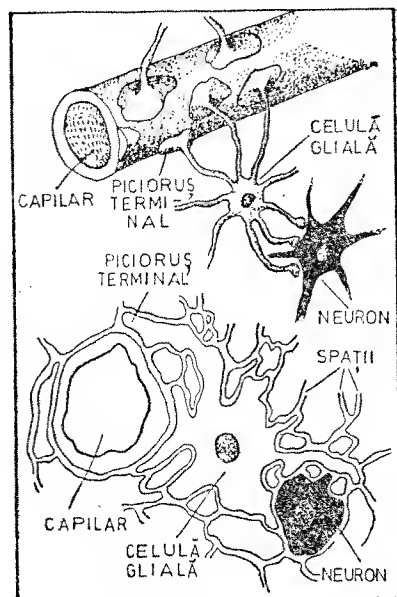


Fig. 475. Nevrogliă.

proteosinteză neuronală, în cursul fenomenelor de reparație tisulară. Regenerarea terminației secționată începe la scurt timp după secțiune. Din bontul proximal apar numeroase prelungiri foarte fine, ce se alungesc rapid și pătrund în interiorul tecii Schwann rămase după degenerescența walleriană și pe care o ocupă în întregime. Din aceste filamente, doar unul singur reface complet vechiul traect nervos și contactele sinaptice. În acest moment, restul fibrelor de neoformație dispăre, iar axonul rămas se îngroașă și își reface teaca de mielină.

Dacă fibrele nu pătrund pe vechiul traect nervos, ele se dezvoltă haotic, formând ghemuri ce reprezintă adesea sursa unor dureri cicatriceale violente. Menținerea tecii extremității degenerate în opoziție cu bontul proximal reprezintă o condiție esențială a refacerii traectului nervos. La nivelul sistemului nervos central, fibrele distruse nu pot restabili vechile conexiuni, fapt important în rezultatele obținute prin intervențiile neuro-chirurgicale. În această direcție s-au depus eforturi considerabile, ce au dus la izolarea unor factori umorali cu rol în activarea creșterii și multiplicării elementelor nervoase, cum ar fi, de exemplu, „factorul de creștere nervoasă” (NGF), descris de Rita Levi Montalcini, onorată cu premiul Nobel (1986).

Geneza și conducerea influxului nervos fiind discutate anterior, odată cu proprietățile fundamentale ale celulelor, în continuare vor fi trecute în revistă particularitățile histo-fiziologice ale sinapselor inter-neuronale și neuro-efectoare.

### 20.2.4. TRANSMITEREA SINAPTICĂ — GENERALITĂȚI

Noțiunea de sinapsă a fost introdusă de Sherrington (1897) pentru a defini locul de contact între două sau mai multe celule nervoase. Ea a fost extinsă ulterior și la joncțiunile neuro-efectoare somatice și vegetative. Ca zonă diferențiată morfo-chimic și funcțional, sinapsa este alcătuită dintr-o regiune presinaptică și alta postsinaptică, separate de spațiul sau fanta sinaptică.

Regiunea presinaptică este reprezentată de ramificațiile axonale sub formă de buton terminal sau de varicozități terminale. Acestea conțin mitocondrii și vezicule sinaptice limitate de membrana presinaptică. Veziculele sinaptice conțin substanțele mediatore necesare transmiterii chimice a mesajului nervos din teritoriul presinaptic spre cel postsinaptic. Forma, densitatea și dimensiunile acestor vezicule variază în funcție de mediatorul chimic. De exemplu, veziculele sinaptice omogene, de formă circulară, cu diametrul de 500—600 Å și densitate slabă sunt locul de depozitare a acetilcolinei. Veziculele mici, dens granulate, cu diametrul de 200—400 Å, conțin noradrenalină.

Spațiul sinaptic cuprins între cele două membrane, pre- și postsinaptică, este de aproximativ 200—300 Å. La nivelul său au fost puse în evidență filamente cu orientare transversală ce asigură adezivitatea regiunii sinaptice în condițiile relațiilor de contiguitate intercelulară și ghidajul moleculelor de substanță mediatore spre teritoriul postsinaptic.

Regiunea postsinaptică este reprezentată de porțiunea diferențiată a membranei și citoplasmei neuronului sau organului efector (mușchi, glandă) din teritoriul postsinaptic. Membrana postsinaptică conține receptori specifici mediatorului eliberat din teritoriul presinaptic. După modul de articulare a neuronului presinaptic cu cel postsinaptic, sinapsele cu transmitere chimică pot fi împărțite în sinapse axo-dendritice, axo-somate, axo-axonale. La rândul lor, sinapsele neuro-effectoare se împart în: neuro-musculare striate sau netede și neuro-glandulare.

Caracteristicile funcționale ale sinapselor chimice: unidirecționalitatea, întârzierea sinaptică, potențarea posttetanică și fatigabilitatea, au fost prezentate la capitolul de fiziologie generală.

În scara animală, transmiterea sinaptică este de două feluri: chimică și electrică. În timp ce la mamifere și om predomină sinapsele chimice, la animalele inferioare (rac, crab, pește etc.) un loc important dețin sinapsele electrice.

Un număr redus de sinapse mixte cu transmitere atât electrică, cât și chimică la nivelul aceleiași articulații sinaptice a fost pus în evidență în sistemul nervos cerebro-spinal.

**Sinapsele electrice** se caracterizează prin rezistență electrică joasă, viteză de conducere mare și funcție stereotipă. Conducerea rapidă inter-neuronală se datorează comunicării directe între citoplasma celor doi neuroni prin punți proteice, denumite conexoni sau joncțiuni de tip *gap-junction* (joncțiuni strânse), ce permit schimburi ionice interneuronale rapide, generatoare de manifestări electrice cu latență mică, de sub 0,1 ms.

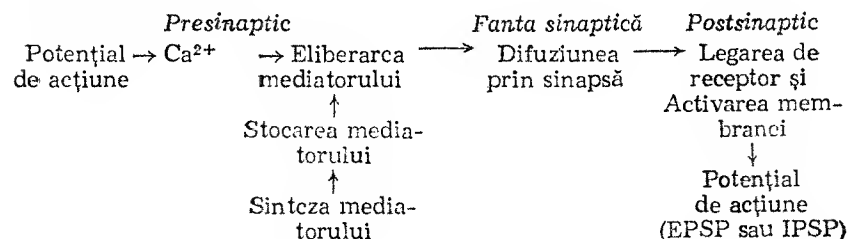
Astfel, sinapsele electrice, denumite și electrotonice, asigură viteza mare de transmitere a influxului nervos de la un neuron la altul.

La om, sinapsele electrice se găsesc numai în anumite structuri nervoase subcorticale.

**Sinapsele chimice** asigură transmiterea neuro-umorală la nivelul majorității terminațiilor nervoase centrale și periferice. Semnalele electrice transmembranare modulate în frecvență sub formă de influx nervos sunt transmise cu latență mare (0,3—0,5 ms) de la nivelul terminațiilor presinaptice în teritoriul postsinaptic, cu participarea ionilor de calciu ca factori eliberatori ai unui neurotransmițător excitator sau inhibitor.

În funcție de acțiunea postsinaptică a mediatorului respectiv, sinapsele chimice pot fi excitatoare sau inhibitoare.

Etapile eliberării și efectelor mediatorului chimic la nivel sinaptic sunt următoarele:



În funcție de natura chimică a neurotransmițătorului, sinapsele se împart în colinergice, adrenergice, serotoninergice, histaminergice, amino-acidergice (acid glutamic, acid gamma-aminobutiric, glicina), peptidergice, purinergice etc.

#### 20.2.4.1. Mediatorii chimici în transmiterea sinaptică

Transmiterea sinaptică cu ajutorul mediatorilor chimici se realizează în următoarele etape:

— sinteza mediatorului, la nivelul somei și terminațiilor neuronale;

— stocarea mediatorului într-un compartiment stabil de depozit, reprezentat de veziculele sinaptice, și unul labil, disponibil în momentul stimulării;

— eliberarea mediatorului în pachete moleculare (cuante) sub influența potențialului membranar de acțiune, cu participarea ionilor de calciu;

— traversarea spațiului sinaptic prin mișcarea browniană spre membrana postsinaptică;

— acțiunea postsinaptică a mediatorului prin cuplare cu receptori membranari specifici;

— inactivarea mediatorului fie cu ajutorul enzimelor hidrolizante, fie prin difuziune extrasinaptică, captare postsinaptică sau recaptare presinaptică în vederea reutilizării sale.

Ajuns la nivelul ramificațiilor axonale, potențialul de acțiune va trece la celula nervoasă sau efectoare vecină, prin fenomene electro-chimice similare, realizate cu participarea indispensabilă a substanței mediator. Impulsul nervos, ca manifestare electrică membranară autopropagată, determină în momentul ajungerii sale la nivelul terminației axonale eliberarea mediatorului, combinarea cu receptori membranei postsinaptice și creșterea sau scăderea permeabilității selective a acesteia, cu răsunetul electric corespunzător. În caz de creștere a permeabilității față de ionii de sodiu, potasiu și calciu, va rezulta potențialul postsinaptic excitator (PPSE), propagat la nivelul neuronului sau organului efector următor. Dacă creșterea permeabilității privește numai ionii de potasiu și clor, se va produce hiperpolarizarea membranei generatoare de potențial postsinaptic inhibitor (PPSI). În primul caz, depolarizarea membranară asigură prin (PPSE) transmiterea mai departe a influxului nervos sub formă de potențial de acțiune (PA), iar, în cel de al doilea, hiperpolarizarea localizată la membrana postsinaptică determină blocarea prin inhibiție (PPSI) a transmiterii mesajului.

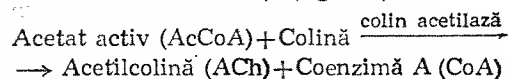
Ambele fenomene se produc prin însumare temporală și spațială a potențialelor postsinaptice locale de tip excitator (depolarizant) sau inhibitor (hiperpolarizant). În felul acesta, articulațiile sinaptice asigură, ca un macaz, comutarea și transmiterea într-un singur sens a impulsurilor nervoase excitatoare sau inhibitoare.

Dintre substanțele cu statut cert de mediator chimic fac parte acetilcolina și catecolaminele (noradrenalina, dopamina), ca neurotransmițători

excitatori, și acidul gamma-aminobutiric (GABA), ca mediator inhibitor. Un mare număr de alte substanțe, ca serotonina, histamina, glicina, taurina, substanța P, neurotensina etc. își dispută candidatura la rolul de mediatori chimici excitatori sau inhibitori. Acestea îndeplinesc rol mai mult de modulatori sinaptici sau hormoni locali, așa cum se va vedea în continuare.

**Mediația colinergică.** Acetilcolina este primul mediator chimic recunoscut ca atare, fiind responsabil de transmiterea în sinapsele colinerigice din care fac parte: sinapsa neuro-musculară (placa motorie), sinapsle efectoare (postganglionare) ale sistemului nervos parasimpatic (musculatură netedă, glande), sinapsle preganglionare din ganglionii parasimpatici, dar și simpatici. În sistemul nervos central există structuri și circuite colinerigice ce includ zone întinse din scoarța cerebrală, hipotalamus, talamus, hipocamp, nucleii bazali, cerebel etc.

**Sinteza acetilcolinei.** Are loc atât în pericarion, cât și în butonii terminali, respectând următoarea secvență (fig. 476):



**Inactivarea acetilcolinei.** Se face predominant pe cale enzimatică, cu participarea enzimei specifice, acetilcolinesteraza (AChE). Enzima se con-

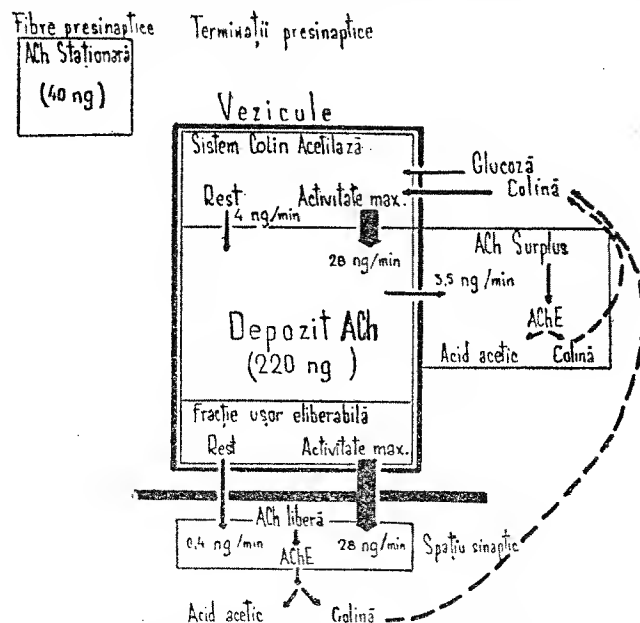


Fig. 476. Formarea și inactivarea acetilcolinei.

centrează mai ales la nivelul membranei postsinaptice, în imediata apropiere a receptorilor colinerigici. Cantități semnificative apar însă și în citoplasma structurii presinaptice, în celulele gliale și diverse țesuturi. În sânge, ficat și alte organe există și așa-zisa pseudocolinesterază, capabilă să scindeze și alți esteri de colină (butirilcolină, de exemplu).

**Acțiunea postsinaptică a acetilcolinei.** S-au descris două tipuri de receptori la acetilcolină, receptorii muscarinici (M) și receptorii nicotini (N). Având două grupări active, acetilcolina este capabilă să intre în interacțiune alosterică cu ambele categorii de receptori, determinând acțiuni diferite în funcție de gruparea interesată. Aceste grupări sunt similare cu cele ale muscarinei și, respectiv, nicotinei, de unde și denumirea receptorilor.

**Receptorii de tip M** se întâlnesc în sinapsele parasimpatice periferice din cord, iris, tubul digestiv, căile biliare și urinare, musculatura uterină și tubară, musculatura căilor respiratorii, glandele exocrine. Astfel de receptori au fost găsiți și în sinapsele preganglionare din ganglionii simpatici și medulosuprarenală (unde predomină însă receptorii N), precum și în majoritatea sinapselor colinerigice centrale.

Cuplarea alosterică a acetilcolinei cu acești receptori determină în majoritatea structurilor, inclusiv sistemul nervos central, efecte depolarizante, excitatoare. Excepție fac musculatura cardiacă și unii neuroni centrali, unde apar fenomene de hiperpolarizare și inhibiție. Caracterizați prin afinitatea pentru muscarină, acești receptori M sunt blocați de atropină. Efectele excitatoare și inhibitoare ale activării receptorilor M se caracterizează printr-o perioadă de latență semnificativă. Cuplarea acetilcolinei cu receptorii specifici determină activarea guanilat ciclazei de pe fața internă a membranei și acumularea de cGMP (mesager II). Creșterea concentrației de cGMP, determinând activarea protein kinazelor specifice, inițiază fosforilarea unor proteine membranare. Prin aceste fosforilări se realizează modificări de permeabilitate membranară. Astfel, acțiunile excitatoare centrale de tip M se explică prin scăderea conductanței pentru  $\text{Cl}^-$  și/sau  $\text{K}^+$ , cu efect depolarizant. Efectele inhibitoare centrale se datorează creșterii conductanței membranare pentru  $\text{K}^+$ .

**Receptorii de tip N** se întâlnesc în joncțiunea neuro-musculară (placa motorie), în sinapsele preganglionare din ganglionii simpatici, medulosuprarenală, precum și în sistemul nervos central (celulele Renshaw din măduvă, neuronii hipotalamici etc.). Prin cuplarea alosterică cu acești receptori, acetilcolina determină exclusiv depolarizarea și inițierea potențialului de acțiune, cu efectele sale specifice (contractia musculaturii scheletice, descărcarea de noradrenalină și adrenalină, potențiale de acțiune). Receptorii colinerigici de tip N sunt deosebit de bine studiați, tehnicile actuale permitând izolarea, purificarea și disecția lor chimică. Sunt formați din subunități de recunoaștere și un canal ionic de  $\text{Na}^+$  voltaj-independent, care este deschis în momentul cuplării cu acetilcolina. Influxul de  $\text{Na}^+$  consecutiv determină o depolarizare locală rapidă, care în momentul atingerii pragului declanșează potențialul de acțiune. Având

afinitate pentru nicotină, receptorii de tip N sunt blocați de curara (d-tubocurarină) și hexametoniu (ganglioplegic).

**Mediația adrenergică.** Sub acest nume generic se vor detalia proprietățile neurotransmițătoare caracteristice unui număr de trei amine biogene (catecolaminice), strâns legate între ele în ceea ce privește sinteza, inactivarea, acțiunile sinaptice și caracteristicile farmacologice. Aceste amine sunt: adrenalina, noradrenalina și dopamina. De fapt, doar noradrenalina și dopamina sunt mediatori sinaptici cu reală semnificație funcțională.

**Adrenalina** este componentul esențial al secreției hormonale medulo-suprarenale. Reprezentarea sa în substanța mediatore eliberată de terminațiile nervoase adrenergice (simpatică) este minoră.

**Noradrenalina** este mediatorul terminațiilor nervoase vegetative post-ganglionare simpatică prezente la nivelul tuturor efectoarelor vegetative periferice (mușchi netezi, glande). La nivel central, cel mai bogat în noradrenalină este locus coeruleus, care trimite prelungiri noradrenergice atât descendente (spre centrii vegetativi din bulb, coloana laterală), cât și ascendente (spre hipotalamus, cerebel, sistemul limbic și neocortex).

**Dopamina** este reprezentată mai ales la nivel central. La periferie, ea a putut fi găsită în unele teritorii de inervație simpatică (plămân, intestin, interneuronii din ganglionii simpatici). Majoritatea dopaminei cerebrale a fost găsită în nucleii bazali, în căile nigro-striate și mezencefalo-limbice. Spolierea de mediator a acestor zone afectează grav căile motorii extrapiramidale, determinând apariția bolii Parkinson. Există un important sistem dopaminergic tubero-infundibular implicat în sinteza și eliberarea neurosecrețiilor hipotalamice cu răsunet hipofizar.

**Sinteza catecolaminelor.** Etapele biosintezei catecolaminelor din precursorii fenilalanină și l-tirozină sunt prezentate în schema alăturată (fig. 477). Etapa limitantă principală a procesului se situează la nivelul tirozin hidroxilazei.

**Inactivarea catecolaminelor.** Se realizează predominant pe cale enzimatică. Două enzime sunt implicate în acest proces: monoaminoxidaza (MAO) și catecol-O-metiltransferaza (COMT). În timp ce MAO are o localizare predominant mitocondrială, COMT se găsește liberă în citoplasmă, de unde este ușor eliberată în spațiul extracelular.

**Acțiunea postsinaptică a catecolaminelor.** Ca și în cazul acetilcolinei, catecolaminele au acțiuni diferite în funcție de tipul receptorilor din structura-țintă. S-au descris (Ahlquist, 1948) două tipuri de receptori adrenergici. Receptorii de tip alfa sunt responsabili de reacțiile postsinaptice cu caracter excitator, în timp ce receptorii de tip beta sunt considerați a genera în teritoriul postsinaptic reacții de tip inhibitor, precum și modificări metabolice. În timp ce noradrenalina este un mediator predominant alfa-adrenergic, adrenalina și dopamina sunt atât alfa-, cât și beta-adrenergice. Dopamina acționează și asupra unor receptori specifici dopaminergici ( $D_1$  și  $D_2$ ).

Diferențele de efect și comportament față de agonști și antagonști, observate frecvent în cadrul aceluiași categorii de adrenoreceptori, a de-

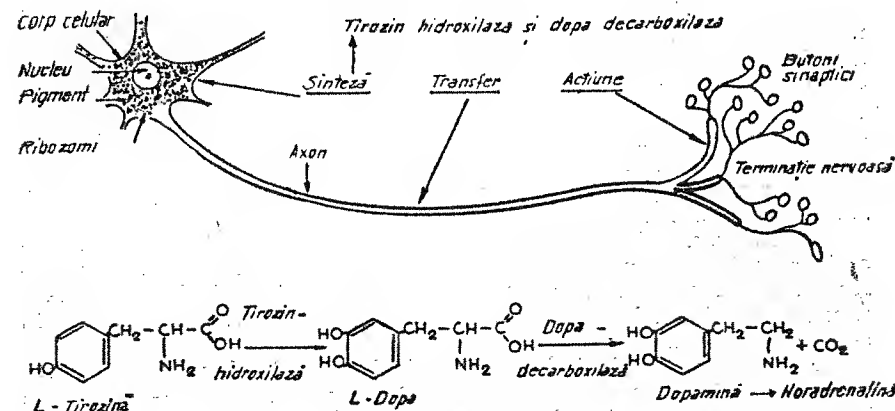


Fig. 477. Etapele biosintezei catecolaminelor.

terminat descrierea de subtipuri. Astfel, receptorii beta-adrenergici au fost clasificați în două subtipuri: (1) beta<sub>1</sub>-adrenoreceptori, cu afinitate similară pentru adrenalină și noradrenalină, prezenți în cord și în țesutul adipos; (2) beta<sub>2</sub>-adrenoreceptori, cu afinitate mare pentru adrenalină, prezenți în ficat, vase și mușchi striati. Receptorii alfa-adrenergici au fost și ei clasificați în alfa<sub>1</sub> și alfa<sub>2</sub>.

În general, se consideră că activarea receptorilor beta-adrenergici ar determina acumularea de cAMP și efecte hiperpolarizante și metabolice diverse. Secundar, se produc în unele cazuri creșteri ale conductanței pentru Na<sup>+</sup> și Ca<sup>2+</sup> responsabile de unele efecte activatoare, cum ar fi cele din țesutul cardiac. Activarea receptorilor alfa-adrenergici determină, pe de o parte, creșteri ale influxului de Na<sup>+</sup> și Ca<sup>2+</sup> cu rol depolarizant, contractil. Pe de altă parte, apar și reacții metabolice, cum ar fi, de exemplu, scăderea concentrației de cAMP prin inactivarea adenilat ciclazei (receptorii alfa<sub>1</sub>) sau creșterea concentrației de cGMP prin activarea guanilat ciclazei din citoplasmă (receptorii alfa<sub>2</sub>).

Receptorii la dopamină atât centrali, cât și periferici sunt în marea lor majoritate de tip inhibitor (I). Activarea lor determină acumularea de cAMP și hiperpolarizare.

#### 20.2.4.2. Alți mediatori chimici

**Serotonina**, sau 5-hidroxitriptamina (5-HT), este o amină biogenă ce reprezintă poate cel mai izbitor exemplu de hormon local implicat și în procesele mediației chimice ale influxului nervos.

Aproximativ 90% din serotonina aflată în organism se găsește la nivelul tubului digestiv, 8—9% se găsește în plachete, iar în sistemul nervos central doar 1—2%. Țesuturile cele mai bogate în 5-HT sunt glanda pineală și celulele enterocromafine din tubul digestiv. Rolul de mediator

chimic pare a fi jucat doar la nivelul structurilor centrale, unde există neuroni serotoninergici localizați în nucleii ce aparțin formațiunii reticulate inhibitoare rombo-mezencefalice. De la nivelul lor pleacă atât căi serotoninergice *ascendente*, spre talamus și sistemul limbic, nucleul caudat, aria postrema, scoartă și cerebel, cât și *descendente*, spre substanța cenușie din măduvă.

**Sinteza.** Rolul de precursor în sinteza serotonininei este jucat de triptofan. La nivelul pinealocitelor, serotoninina este utilizată ca precursor în sinteza melatoninei.

**Inactivarea.** Calea majoră de degradare a serotonininei este cea a deaminării oxidative, catalizată de aceeași enzimă ca în cazul catecolamineilor (MAO). Catabolitul rezultat este 5-hidroxiindolacetaldehida, ce poate fi ulterior oxidată la acidul 5-hidroxiindolacetic (5-HIA) sau redusă la 5-hidroxitriptofol.

**Acțiunile serotonininei.** În calitate de *hormon local*, produs în afara structurilor sinaptice, serotoninina exercită o serie de acțiuni enumerate și în alte capitole. La nivelul vaselor de sânge, serotoninina exercită efecte vasoconstrictoare. Excepție fac vasele din mușchii scheletici și piele, unde serotoninina determină efecte dilatatoare. La nivelul tubului digestiv există receptori diferiți ca localizare și acțiune. Receptorii D, aflați la nivelul fibrelor musculare netede, mediază efectele contracturante ale hormonului, în timp ce receptorii M, localizați pe membrana celulelor ganglionare inhibitoare, determină efecte miorelaxante. S-a descris și o a treia categorie de receptori T. Efectele *nervoase centrale* ale serotonininei pot fi atribuite acțiunii sale sinaptice, de mediator chimic. În această calitate, serotoninina determină scăderea frecvenței de descărcare spontană în trunchiul cerebral, nucleii bazali și scoartă. Neuroni triptaminergici (serotoninergici) din sistemul limbic prezintă răspunsuri excitatoare. Mediația serotoninergică este astăzi implicată în funcționarea circuitelor multineuronale responsabile de anumite activități nervos-centrale. Astfel este cazul funcției de termoreglare, în cadrul căreia serotoninina declanșează hipertermia. Serotoninina centrală este implicată și în funcția de percepție senzorială, ca factor limitant al intensității percepției stimulilor și al reacției motorii corespunzătoare. Unele substanțe halucinogene, cum ar fi acidul lișergic (LSD) sau tranchilizantele, interferează cu mediația serotoninergică. Serotoninina este considerată un veritabil hormon al somnului. Această acțiune este potențată de catecolamine.

**Histamina:** ca și serotoninina, histamina reprezintă un hormon tisular rezultat din metabolismul local, care își exercită eventualele acțiuni de mediator chimic doar la nivelul anumitor terminații nervoase histaminergice.

Histamina se găsește în marea majoritate a țesuturilor. Concentrațiile maxime au fost găsite în piele, mucoasa gastro-intestinală, plămâni, mastocitele tisulare și bazofilele circulante. La nivelul SNC s-au găsit neuroni histaminergici în hipotalamus, cerebel, rădăcinile posterioare ale măduvei. Anumite fibre postganglionare simpatice și senzoriale sunt deosebit de bogate în histamină.

**Sinteza.** Histamina rezultă din decarboxilarea aminoacidului 1-histidină.

**Inactivarea.** Degradarea enzimatică are loc pe mai multe căi, sub acțiunea unor enzime, cum ar fi histamin metiltransferaza, histaminaza (dezaminază) sau acetilaza.

Acțiunile generale realizate de histamină în calitate de hormon tisular local sunt multiple. Deosebit de semnificative în condiții fiziologice ar fi: acțiunile vasodilatatoare, hipotensivă și funcția gastrosecretorie. La aceste acțiuni se mai pot adăuga: venoconstricția, bronhoconstricția, stimularea motilității intestinale, creșterea permeabilității capilare etc. Detaliile acestor acțiuni sunt prezentate la capitolele respective.

S-au descris două tipuri de receptori histaminergici:  $H_1$  și  $H_2$ . Receptorii de tipul  $H_1$  sunt responsabili de efectele contracturante la nivelul de musculatură netedă, în timp ce receptorii  $H_2$  determină răspunsul gastrosecretor și cardioaccelerator. Ambele tipuri sunt reprezentate în teritoriul vascular. Fără să se excludă existența unor neuroni histaminergici, se consideră în majoritatea cazurilor că amina ar fi mai degrabă un modulator al transmiterii sinaptice și nu un mediator propriu-zis. Histamina facilitează transmiterea ganglionară simpatică și exercită efecte inhibitoare la nivel cortical. În localizările hipotalamice, histamina ar putea fi implicată și în reglarea circulației locale. Este discutată și activitatea sa în calitate de mediator al durerii la nivelul terminațiilor senzitive periferice.

**Acidul gamma-aminobutiric (GABA)** este considerat a fi unul dintre cei mai probabili mediatori inhibitori centrali.

Cele mai mari concentrații de GABA au fost găsite în substanța neagră, globus pallidus, hipotalamus, nucleii cerebeloși, substanța cenușie periapeductală, nucleul caudat, talamusul medial.

**Sinteza.** Acidul gamma-aminobutiric este un produs de decarboxilare a acidului glutamic, strâns legat de metabolismul oxidativ al hidrocarbonatelor la nivel de sistem nervos central.

**Inactivarea.** Aceasta are loc prin transaminare, sub acțiunea GABA-transaminazei. Semialdehida succinică rezultată este convertită printr-o dehidrogenare ulterioară în acid succinic, intrând în ciclul Krebs. Există numeroase căi alternative de degradare. Unii cataboliți candidează chiar pentru situația de mediator chimic centrali (gamma-butirotetina, acidul gamma-guanidinbutiric, homocarnozina, acetilcarnitina, carnitina etc.).

**Acțiuni.** GABA este considerat a determina efecte inhibitoare la nivelul scoartei, al nucleilor amigdalien și caudat. Eliberat de axonii celulelor Purkinje, ar determina inhibiția neuronilor din nucleul Deiters. Acționează la nivelul membranei postsinaptice determinând hiperpolarizare și potențiale inhibitoare prin creșterea conductanței pentru  $Cl^-$ .

Aminoacidul este considerat a participa și la mecanismele inhibitoare medulare.

**Aminoacizii implicați în mediația chimică.** Cercetări neuro-chimice și electro-fiziologice recente au permis evidențierea rolului posibil inhibitor sau excitator jucat de unii aminoacizi găsiți în țesutul cerebro-spinal.



**Aminoacizii cu rol inhibitor:** din această categorie fac parte, în afară de GABA, și glicina, alanina, taurina, serina etc. Mai bine cunoscută este glicina, care joacă un rol inhibitor, hiperpolarizant, asupra neuronilor motori și interneuronilor medulari. Aminoacidul este lipsit de efecte corticale.

**Aminoacizii cu rol excitator** sunt acizii glutamic și aspartic. Fiind profund implicați în metabolismul intermediar al țesutului nervos, rolul sinaptic jucat de acești aminoacizi este dificil de stabilit, dar se consideră a fi cei mai importanți și răspândiți mediatori excitatori din SNC.

#### 20.2.4.3. Polipeptide cu rol neuromodulator sinaptic

Cercetări recente au pus în discuție rolul jucat de o serie de polipeptide în funcția sinaptică a unor structuri nervoase. Dintre aceste peptide, unele sunt deja cunoscute pentru rolul de hormoni locali jucat în numeroase țesuturi. Din această categorie fac parte substanța P, plasmakininele și angiotensina, deja descrise în alte capitole. Astfel, neurokinina înrudită cu bradikina este considerată mediatorul principal al durerii și are unele efecte nervos-centrale. Angiotensina sintetizată la nivelul neuronilor centrali a fost implicată într-o serie de mecanisme neuro-endocrine centrale, cum ar fi geneza unor ritmuri nictemerale, neurosecreția și facilitarea transmiterii sinaptice adrenergice, apariția senzației de sete, reglarea echilibrului hidroelectrolitic cerebral. Este mult discutată astăzi și prezența altor polipeptide cerebrale cu rol sinaptic modulator și neurosecretor, produse de neuroni înrudiți cu cei aparținând sistemului endocrin difuz (paracrin). Din această categorie ar face parte colecistokina, insulina, neurotensina, peptide glucagon-like, opiații endogeni etc.

**Substanța P.** Găsită de von Euler și Gaddum (1931) în sistemul nervos și intestin, substanța P este un polipeptid cu 13 aminoacizi.

Polipeptidul a fost găsit în toate straturile peretelui intestinal, precum și în numeroase structuri nervoase periferice (nervi și ganglioni) și centrale (substanța neagră, planșeul ventriculului IV, mezencefal, hipotalamus, nucleul caudat și talamus). În măduvă, rădăcinile dorsale conțin de 10 ori mai multă substanță P decât rădăcinile ventrale, cu rol posibil de mediator chimic al fibrelor nervoase nociceptive.

Substanța are acțiune contracturantă pe musculatura netedă, dar și o acțiune vasodilatatoare. Stimularea retinei determină eliberarea sinaptică a acestui polipeptid. Acțiunea neurală este de tip depolarizant, excitator. Substanța P ar exercita și un rol trofic, fiind implicată, alături de o proteină, numită factor de creștere nervoasă, în diferențierea și regenerarea neuronală.

#### 20.2.4.4. Rolul neuromodulator al prostaglandinelor (PG)

Numeroasele funcții de hormoni locali atribuite acestor acizi grași polinesaturați sunt discutate și cu alte ocazii.

Prostaglandinele E și F au fost găsite în cantități semnificative în sistemul nervos central și periferic. Eliberate spontan sau prin stimu-

lare, ele provoacă efecte mai ales de tip inhibitor. La nivelul hipotalamusului stimulează centrii termoreglatori, producând hipertermie.

#### 20.2.4.5. Mediația purinergică

O serie de derivați purinici, de tipul ATP, ADP, AMP, adenozei, sunt astăzi implicați în unele mecanisme sinaptice. Se descriu terminații purinergice inhibitoare în tubul digestiv, cu excepția colonului, unde aceleași terminații au efecte excitatoare similare cu cele din musculatura vezicii urinare. Compușii purinici joacă un rol blocant al transmiterii sinaptice centrale, fiind probabil implicați în mecanismele inducerii somnului. Alături de PG, derivații purinici ar putea reprezenta o posibilitate de reglare prin conexiune inversă a cantității de mediator eliberat din terminațiile colinergice și adrenergice.

#### 20.2.4.6. Monoxidul de azot

Unul dintre ultimii candidați la rolul de mediator chimic al influxului nervos este monoxidul de azot (NO). Posibila sa participare ca neurotransmițător sau modulator al transmiterii chimice neuronale a fost evidențiată cu prilejul cercetărilor asupra mecanismului de acțiune a glutamatului.

Constatându-se că acidul glutamic acționează asupra receptorilor de tip NMDA, determinând activarea biosintezei de cGMP cu participarea obligatorie a NO, s-au întreprins cercetări sistematice asupra prezenței și rolului acestuia din urmă în diferite țesuturi și organe.

După ce a fost identificat cu factorul endotelial de relaxare (EDRF) în arborele vascular (Moncada și colab., 1991), i s-a precizat prezența în țesutul nervos cerebelos și hipocampic al mamiferelor (Garthwaite, 1991), cu rol posibil de mesager neuronal.

Fiind un produs gazos cu acțiune de scurtă durată, rezultat din degradarea L-argininei de către NO-sintetază pe calea șuntată a ciclului ureii, NO activează atât transmiterea postsinaptică, cât și pe cea retrogradă, presinaptică.

Pe plan fiziologic s-a stabilit că NO îndeplinește rol atât de modulator sinaptic, cât și de mediator chimic la nivelul unor fibre nervoase centrale și periferice (Snyder, 1992).

### 20.3. SISTEME AFERENTE SENZITIVO-SENZORIALE

Accesul informațiilor din mediul ambiant către sistemul nervos central este asigurat de către receptori, care detectează stimuli senzoriali, cum ar fi contactul, sunetul, lumina, variațiile termice etc. Informațiile selectate prin activitatea receptorilor sunt prelucrate la nivelul tuturor etapelor de conducere, începând cu organul receptor și terminând la nivelul ariei corticale specifice. Astfel, receptorii recunosc, selecționează și traduc variația energetică exterioară în influx nervos, care va fi con-



duș în etape succesive, la nivelul cărora se realizează procese de codificare temporo-spațială, până în aria corticală specifică. La nivelul cortexului specific, mesajul este decodificat, realizându-se imaginea primară, senzația respectivă.

Receptorii pot fi, deci, considerați adevărați traductori, care efectuează conversia unor forme particulare de variație energetică din mediul înconjurător sau din interiorul organismului într-o altă formă de energie, „influx nervos”, care poate fi transmisă și utilizată de sistemul nervos central.

### 20.3.1. CLASIFICAREA RECEPTORILOR

Există numeroase clasificări ale receptorilor senzitivo-senzoriali; una dintre acestea are la bază capacitatea lor de a produce sau nu, în sistemul de prelucrare a informației, o senzație caracteristică. În acest sens, formațiunile care nu generează o senzație caracteristică sunt considerate ca elemente ce intervin în procesele de reglare funcțională, informând SNC asupra activității interne a organismului. În consecință, SNC decide modificări sau corecții în activitatea organelor interne sau periferice implicate în funcțiile respective. În cadrul sistemului nervos vegetativ, receptorii pot detecta, spre exemplu, valorile presiunii arteriale, pe care SNC le poate interpreta în vederea realizării, dacă este necesar, a modificărilor adecvate menținerii organismului la un status funcțional de confort. În cadrul sistemului motor, receptorii furnizează informații în legătură cu forța, direcția și viteza de contracție musculară, așa încât SNC va fi capabil să aprecieze dacă efortul întreprins este adecvat necesităților motorii din momentul respectiv.

În funcție de localizare și natura excitantului, receptorii pot fi clasificați în exteroceptori, proprioceptori și interoceptori (tabelul XXXIX).

**Exteroceptorii** includ o varietate largă de structuri specializate: mecanoreceptorii, care sesizează contactul, poziția unui segment al organismului, durerea, sunetul; receptorii vizuali, care informează asupra cantității de lumină din mediul înconjurător și a culorilor; chemoreceptorii, termoreceptorii etc.

**Proprioceptorii** sunt implicați în reglarea funcțiilor motorii. Acești receptori fac parte exclusiv din clasa mecanoreceptorilor care semnalizează viteza, tensiunea și gradul de scurtare a mușchiului.

**Interoceptorii** sau **visceroceptorii** fac parte exclusiv din cadrul sistemului nervos vegetativ și sunt apți atât pentru inițierea unor procese generatoare de senzații specifice, cât și pentru reglarea funcțiilor vegetative ale organismului.

În structura majorității exteroceptorilor intră fibre nervoase mielinice de tip A și fibre amielinice C aparținând nervilor cutanați. Fibrele A-alfa mediază stimulii tactili pentru atingere și presiune, iar fibrele A-delta stimulii pentru atingere, rece, durere tolerabilă, bine localizată și, probabil, de gădilar. Fibrele C conduc impulsuri de la receptorii pentru cald și rece, durere difuză, mâncărime și gădilar (fig. 478).

TABELUL XXXIX

### Clasificarea receptorilor după natura excitantului

#### Mecanoreceptorii:

- Sensibilitatea tactilă cutanată (epiderm și derm):
  - terminații nervoase libere;
  - terminații butonate: corpusculi Ruffini, discuri Merkel, diverse alte variante;
  - terminații încapsulate: corpusculi Meissner, corpusculi Krause, corpusculi Pacini;
  - receptorii anexați firelor de păr.
- Sensibilitatea țesuturilor profunde:
  - terminații nervoase libere;
  - terminații butonale: corpusculi Ruffini;
  - terminații încapsulate: corpusculi Pacini;
  - terminații specializate: fusuri neuro-musculare, receptori Golgi.
- Auzul: celulele receptoare auditive (organul Corti).
- Echilibrul: receptorii vestibulari.
- Presiunea arterială: baroreceptorii din sinusul carotidian și crosa aortei.

#### Termoreceptorii:

- Frig: probabil terminații nervoase libere.
- Cald: probabil terminații nervoase libere.

#### Nociceptorii: terminații nervoase libere.

#### Receptorii electromagnetici:

- Vederea: celule cu conuri, celule cu bastonașe.

#### Chemoreceptorii:

- Gust: muguri gustativi din papilele gustative.
- Miros: neuroni bipolari din mucoasa olfactivă.
- Oxigen: receptori din corpusculii carotidieni și aortici.
- Dioxid de carbon sanguin: receptori din măduva osoasă și din corpusculii carotidieni și aortici.
- Osmolaritate: neuronii din nucleul supraoptic.
- Glucoză, aminoacizi, acizi grași plasmatici: receptori în hipotalamus.

Proprioceptorii dețin în constituția lor filete nervoase care împreună cu calea nervilor musculari și osteo-articulari. Fibrele senzitive din nervii musculari sunt împărțite în mai multe grupe: I, II, III și IV. Cele mai multe fibre senzitive din nervii musculari fac parte din grupele I și II și conduc impulsuri în legătură cu lungimea și tensiunea musculară și viteza de contracție. Grupul I cuprinde două subgrupe: Ia, care realizează spirala din porțiunea mijlocie a fusurilor neuro-musculare, și Ib, din structura organelor tendinoase Golgi. Fibrele din categoria a două sunt cunoscute sub numele de fibre „în buchet”, ce intră în constituția fusurilor neuro-musculare, iar cele din grupele III și IV provin de la fasciile musculare și de la alte țesuturi profunde. Impulsurile kinestezice care mediază informații în legătură cu recunoașterea organismului și a poziției diverselor sale segmente sunt conduse de nervii articulari.

Neuronul senzitiv și formațiunile receptoare aferente deservesc o arie senzitivă variabilă în funcție de extinderea ramurilor dendritice. S-a

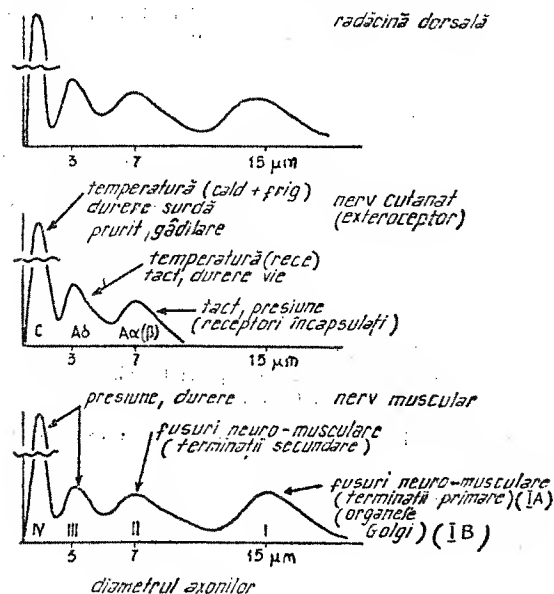


Fig. 478. Distribuția fibrelor aferente în funcție de mărimea diametrului, viteza de conducere și tipul de informații conduse (Eyzaguirre. *Physiology of Nervous System*, 1975).

născut, astfel, noțiunea de câmp receptor, ce este definit prin aria periferică la nivelul căreia un stimul specific, acționând, poate să genereze potențiale de acțiune în fibrele neuronului senzitiv tributar. Câmpul receptor poate fi măsurat relativ simplu la nivelul tegumentului și reprezintă aria cutanată care, stimulată mecanic, determină excitarea fibrei nervoase senzitive corespunzătoare. Noțiunea de câmp receptor are însă aplicații particulare. Se poate construi unghiul necesar care determină excitarea unei unități sensibile la modificarea poziției la nivelul unei articulații sau câmpul vizual care exprimă în minute unghiul deservit de o fibră din constituția nervului optic. Câmpul receptor poate fi măsurat și pentru structuri din sistemul nervos central.

### 20.3.2. PROPRIETĂȚILE GENERALE ALE RECEPTORILOR

**Specificitatea receptorilor.** Generarea impulsurilor nervoase senzitivo-senzoriale reclamă interacțiunea dintre receptor și stimulul specific. Astfel, razele luminoase, după ce străbat mediile refrigerante și transparente ale ochiului, acționează asupra retinei și determină apariția senzației respective; în același context, vibrațiile sonore impresionează celulele senzoriale din organul Corti, producând o senzație auditivă caracteristică. Totuși, și alte forme de energie pot activa un sistem receptor. Aplicarea unei presiuni puternice asupra globului ocular poate să producă o senzație luminoasă, dar aceasta nu este un stimul adecvat. Se consideră, deci,

stimul specific acea formă de energie care este capabilă să activeze un receptor la intensitatea cea mai coborâtă. De fapt, cei mai mulți receptori au pragul de sensibilitate pentru o formă particulară de stimulare, traducând concepția de „specificitate a receptorului”. Aceasta se bazează pe concepția „energii nervoase specifice”, emisă de Johannes Müller. Noțiunea de „specificitate de receptor” nu trebuie interpretată atât de rigid, întrucât se cunoaște că receptorii cutanați pentru tact, spre exemplu, răspund nu numai la atingeri ușoare, aplicate pe suprafața pielii, ci și la modificări de temperatură.

**Traducerea intensității stimulului de către receptori.** Este cunoscut faptul că un neuron răspunde la acțiunea unui stimul conform legii „totul sau nimic”, generând un potențial de acțiune sub acțiunea unui stimul liminal sau supraliminal. Totuși, stimularea naturală a unui receptor induce un tren de descărcări, nu numai un singur impuls. Creșterea intensității stimulului este însoțită de creșterea frecvenței potențialelor de acțiune în fibra aferentă. Sistemul nervos central poate să interpreteze aceste variații ale intensității datorită faptului că el funcționează ca un sistem capabil să moduleze frecvența în funcție de informațiile provenite nu numai de la un singur receptor, ci de la un număr variabil prin procesul de „recrutare a unităților senzoriale”, care are loc pe măsură ce intensitatea stimulului crește.

**Fenomenul de adaptare.** Dacă un organ de simț este stimulat timp mai îndelungat, frecvența de descărcare a unității receptoare scade la scurt timp după inițierea stimulării — fenomen numit adaptare.

Fenomenul de adaptare este explicat atât prin procese care au loc la nivelul receptorului, cât și al fibrei nervoase. În momentul acțiunii stimulului, în structura receptorului se produc anumite modificări, care sunt responsabile de apariția potențialului de receptor. Dacă stimulul acționează o perioadă mai îndelungată, se produc anumite reajustări structurale care realizează un echilibru între zona excitată și restul receptorului. Acest echilibru se perturbă din nou în momentul întreruperii stimulării, producându-se un nou potențial de receptor.

Cel de-al doilea mecanism care concură la procesul de adaptare al receptorului este rezultatul redistribuției ionice de o parte și de alta a membranei terminației nervoase din structura receptorilor.

Din punct de vedere al posibilității de instalare a fenomenului de adaptare, se întâlnesc receptori tonici, care se adaptează foarte puțin, și receptori care se adaptează cu ușurință. Astfel, după inițierea stimulării fusurilor neuro-musculare, organelor tendinoase Golgi, receptorilor din capsulele articulare, se produce o ușoară scădere inițială a frecvenței impulsurilor, menținându-se însă un anumit nivel de descărcare tot timpul cât acționează stimulul.

Receptorii care se adaptează repede (corpusul Pacini, receptorii de la baza firului de păr, receptorul olfactiv, conurile, bastonașele) descarcă doar pentru scurt timp un tren de impulsuri, după care urmează o liniște a receptorului, chiar dacă stimulul acționează în continuare.

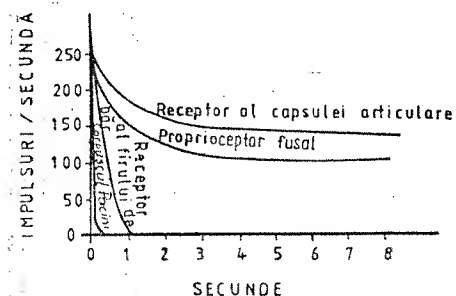


Fig. 479. Reprezentarea fenomenului de adaptare a diferitelor tipuri de receptori.

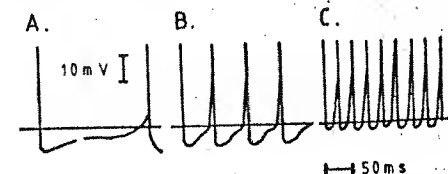
Mecanismul intim prin care se realizează fenomenul de adaptare nu este bine cunoscut. Se știe că, cel puțin în parte, acest proces depinde de proprietățile mecanice ale receptorului. Astfel, în cazul receptorilor care descarcă tonic, fibra nervoasă (terminațiile dendritice) este angajată complet pentru toată durata stimulării. Acest fapt este posibil întrucât dendritele sunt lungi și se inseră printre fibrele musculare receptoare, unde se termină.

În cazul receptorilor care se adaptează cu ușurință, intervin cel puțin două aspecte morfo-funcționale care concurează la apariția facilă a procesului de adaptare: proprietățile mecanice și factorii ionici. În cazul receptorului pacinian (fig. 479), la acțiunea stimulului, lamele externe din constituția sa sunt deformate pe toată perioada cât acționează stimulul, în timp ce lamele interne sunt intens deformate în momentul impactului cu stimulul, pentru ca să revină rapid la starea inițială chiar dacă stimulul continuă să acționeze. În acest caz, procesul de adaptare pare să rezide în incapacitatea structurilor care vin în contact cu terminația nervoasă de a furniza informații la acțiunea prelungită a stimulului.

Cel de-al doilea mecanism incriminat interesează modificările de conductanță a membranei fibrei nervoase pentru  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ . Astfel, chiar dacă partea centrală a fibrei continuă să fie excitată, extremitatea sa se acomodează treptat, probabil datorită unei redistribuiri a ionilor menționați de o parte și de cealaltă a membranei.

Mecanismul prin care receptorii tonici descarcă în mod repetat atât timp cât durează acțiunea stimulului nu este pe deplin elucidat. Apariția potențialului de receptor în terminațiile dendritice generează un potențial de acțiune propagat, care este inițial la nivelul conului de emergență al neuronului senzitiv respectiv. Acest potențial de acțiune se propagă atât ortodromic, activând întregul lanț neuronal din SNC, dar în același timp el va cuprinde și complexul pericarion-dendrite, reîntorcându-se până la nivelul terminațiilor acestora. Invazia dendritică tinde să înlăture sau să scadă valoarea potențialului de receptor până la un nivel incompatibil cu generarea potențialului de acțiune în axon. Pe măsură ce acest proces de invazie dispare, potențialul de receptor își revine valoarea capabilă să atingă pragul necesar unei noi descărcări propagate.

Fig. 480. Reprezentarea grafică a frecvenței de descărcare în funcție de intensitatea de stimulare a unui receptor de întindere. A: Intensitate prag. B: Stimulare supraliminară. C: Stimulare intensă.



Dacă intensitatea stimulului extern crește, frecvența de descărcare în fibrele senzitive crește proporțional. Acest fenomen se produce întrucât nivelul de repolarizare (sau de reducere a potențialului de receptor) atinge o valoare comparabilă cu aceea care apare sub acțiunea unui stimul extern mai slab. Deci, potențialul de receptor se va dezvolta mai rapid, iar timpul necesar pentru declanșarea unei noi descărcări propagate va fi mai scurt.

Această explicație pare să fie mai aproape de realitate decât ipoteză conform căreia descărcările ritmice sunt probabil rezultatul revenirii la starea de repaus a membranei fibrei nervoase (fig. 480).

### 20.3.3. MECANISME DE ÎNȚIERE A IMPULSULUI LA NIVELUL RECEPTORILOR SENZITIVO-SENZORIALE

Prin utilizarea tehnicilor de electro-fiziologie, s-a creat posibilitatea studierii mecanismelor care stau la baza inițierii impulsului nervos la nivelul terminațiilor nervoase ale unor organe senzoriale.

Din interacțiunea stimul specific-organ receptor ia naștere un „potențial de receptor sau potențial generator” (fig. 481), care poate să rămână localizat sau să inițieze în fibra nervoasă din structura sa un potențial de acțiune ce va fi condus către centrii de integrare.

Potențialul de receptor astfel generat îmbracă toate caracteristicile unui potențial local:

a) nu se propagă, dar se răspândește electrotonic în zonele învecinate, urmând un decrement electrotonic tipic;

b) răspunsul poate fi gradat;

c) nu prezintă perioadă refractară;

d) este foarte puțin influențat de anestezicele locale, care în mod obișnuit blochează conducerea în fibrele nervoase.

Potențialul de receptor este rezultatul procesului de depolarizare care apare la nivelul terminației nervoase și care, atunci când atinge nivelul critic, poate genera conform legii „totul sau nimic” un potențial

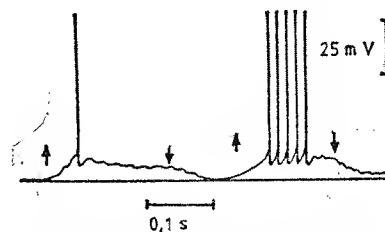


Fig. 481. Înregistrarea intracelulară a biopotențialelor generate în timpul stimulării unui receptor tonic.

de acțiune în fibra nervoasă aferentă. Există o relație direct proporțională între mărimea potențialului generator și frecvența de descărcare în fibrele aferente.

Mecanismul de generare a potențialului de receptor este mai puțin cunoscut pentru diverse tipuri de receptori. Faptul că mecanoreceptorii de tip pacinian se pretează unei disecții fine a dat posibilitatea să se investigheze mai în detaliu procesele intime care se derulează din momentul impactului stimul-mecanoreceptor. La acești receptori, membrana terminației nervoase pare a fi sensibilă în special la deformarea mecanică. Aplicarea unei presiuni la nivelul unei zone a terminației nervoase receptoare produce anumite modificări ale proprietăților fizice ale membranei, urmate de creșterea conductanței pentru ionul de sodiu. Probabil că și alți ioni ( $K^+$ ,  $Cl^-$  etc.) sunt implicați în procesul de generare a potențialului de receptor. Deplasările ionice antrenează o schimbare bruscă a potențialului de membrană, care generează un circuit local de curent, cu o valoare proporțională cu intensitatea stimulului. Dacă liniile de forță ale potențialului dezvoltat pot să cuprindă și primul nod Ranvier de la nivelul fibrei ce se află în structura receptorului, curentul local generează potențiale de acțiune autopropagate, care se transmit saltatoriu de-a lungul fibrei, generând potențiale aferente până la sistemul nervos central (fig. 482).

În funcție de posibilitățile de generare a potențialelor de acțiune în fibra nervoasă, receptorii se împart în receptori care se adaptează cu ușurință și receptori tonici. Receptorii care sunt capabili să mențină un nivel relativ constant al pragului de depolarizare în terminațiile nervoase pe toată durata de stimulare sunt receptori tonici. Din acest grup fac parte atât receptorii din capsulele articulare, fusurile neuro-musculare și corpusculii Golgi, care informează SNC asupra lungimii mușchiului și a gradului de contracție musculară, cât și receptorii vestibulari, auditivi, chemoreceptorii și nociceptorii, care pot transmite informații în mod

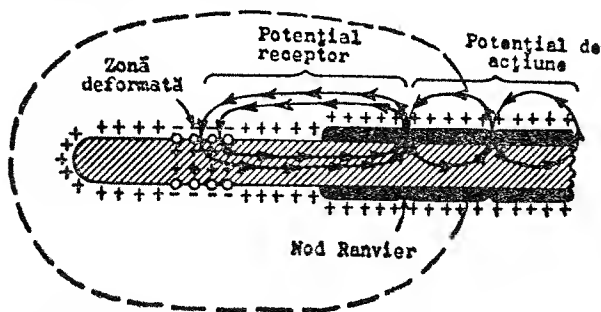


Fig. 482. Mecanismul de generare a potențialului de receptor și transformarea lui în potențial de acțiune la nivelul corpusculului Pacini (Loewenstein, 1961).

continuu, ore în șir. În cazul receptorilor care se adaptează cu ușurință, valoarea potențialului de receptor scade rapid după impactul cu stimulul adecvat, așa încât nu se mai pot genera descărcări în fibra nervoasă aferentă.

#### 20.3.4. SISTEMUL ANEX

Celulele receptoare sunt, de obicei, înconjurate de un ansamblu de celule epiteliale care, în afară de rol de susținere, apărare și nutriție, îndeplinesc funcții importante în captarea și modularea mai ales a amplitudinii variației energetice, fără însă să modifice calitățile specifice ale stimulului.

Pragul și viteza de repolarizare a receptorului și a porțiunii nemielinizate a fibrei nervoase și capacitățile modulatorie ale sistemului anex reprezintă calități fenotipice ale segmentului periferic. Acestea pot fi relativ ușor influențate în special de inervația efectoare din zona receptoare, în sens modulator.

Codificarea frecvenței la nivelul primului nod Ranvier este rezultatul calităților genotipice ale segmentului periferic și, de aceea, poate fi mai greu influențată.

Necesitatea existenței întregului ansamblu care alcătuiește receptorul este demonstrată și de faptul că, atunci când energia incidentă se aplică direct asupra zonei nemielinizate a fibrei aferente (deci în lipsa celulelor receptoare și a sistemului anex), scad posibilitățile prelucrării locale a mesajului și, în același timp, se instalează cu mai multă ușurință fenomenul de adaptare.

Aceste circuite reverberante de control se află sub supraveghere corticală și asigură prelucrarea cât mai adecvată a bagajului informațional în vederea adaptării organismului la mediul său de viață.

#### 20.3.5. ANALIZA ȘI INTEGRAREA MESAJELOR SENZITIVO-SENZORIALE

Potențialele de acțiune senzitivo-senzoriale sunt preluate de la nivelul receptorilor de către dendritele primului neuron senzitiv, situat, de obicei, în afara axului cerebro-spinal.

Informațiile astfel prelucrate la nivelul receptorilor sunt conduse apoi de-a lungul axului cerebro-spinal până la nivelul ariei corticale specifice. Conducerea mesajelor senzitivo-senzoriale se face pe două tipuri de căi: specifice și nespecifice. Căile specifice cuprind un număr de trei până la șase neuroni situați în diverse etaje ale sistemului nervos central, ultima stație realizându-se la nivelul talamusului, ai căror axoni proiectează cortical. Organizarea somatotopică, observată încă din segmentele inițiale ale căilor de conducere, scoate în evidență faptul că la nivelul fiecărei etape au loc procese de analiză, a căror complexitate se accentuează pe măsură ce impulsurile abordează structuri cu diferențiere din ce în ce mai ridicată, culminând la nivelul scoarței cerebrale.

În drumul spre cortex, căile de conducere specifică emit numeroase colaterale, care, făcând sinapsă cu neuroni din formațiunea reticulată, dau posibilitatea informațiilor din mediul intern sau extern să ajungă la nivelul scoarței cerebrale și pe calea sistemului reticulat activator ascendent, cu proiecție nespecifică și difuză.

La nivelul scoarței cerebrale, fiecare neuron din zona specifică poate fi activat de un anumit număr de receptori. Influențele aferente spre neuronul cortical pot fi de tip excitator sau inhibitor, așa încât frecvența potențialelor de acțiune ale celulei centrale este continuu modulată datorită proceselor de diferențiere spațială produse prin mecanism de inhibiție laterală sau a conceptului de vecinătate.

Prin procese de convergență și de inhibiție laterală centrală se realizează contrastul și capacitatea de discriminare a câmpurilor receptoare periferice. Datorită funcției integrative a segmentului central, se pot ordona într-un sistem coerent aspectele calitative ale variației energetice care a interacționat cu sistemul senzitivo-senzorial respectiv. Relația directă între intensitatea de stimulare și caracteristicile răspunsului neuronului central, exprimată în frecvență de răspuns, arată că amplitudinea stimulului este discriminată aproximativ proporțional cu logaritmul acestei mărimi.

Procesul de adaptare apărut ca urmare a stimulării de durată este în mare măsură datorat și activității neuronilor corticali, al căror răspuns scade pe măsură ce stimularea persistă. Informațiile care parcurg rețeaua sistemului senzitivo-senzorial permit organismului uman să ia cunoștință cu mediul exterior, să deceleze eventualele agresiuni, să-și cunoască propriile limite, situația propriului corp în mediul de viață etc.

Oricare ar fi originea și natura informațiilor, ele vor avea un dublu impact în sistemul nervos. Pe de o parte, ele vor ajunge la structurile de tip analitic, unde vor fi prelucrate în mod specific în vederea elaborării senzației specifice, iar, pe de altă parte, la nivelul structurilor de integrare, unde, împreună cu alte informații, vor participa la procesele de sinteză.

Procesele integrative se realizează la diferite niveluri, în funcție de complexitatea funcțiilor pe care le pun în joc. Acestea pot fi elementare, dacă informația este destinată să mențină echilibrul intern al organismului sau să asigure controlul unui circuit reflex. Alteori, ele sunt de o complexitate suficient de ridicată atunci când participă la elaborarea unei conduite emoționale sau instinctuale. În sfârșit, procesele de integrare pot fi foarte complexe când stau la originea unor procese intelectuale.

Un neuron integrator are două proprietăți particulare: prezintă multiple conexiuni senzitivo-senzoriale, motorii și vegetative și nu prezintă corespondență somatotopică. Aceste două caracteristici îl diferențiază fundamental de neuronul specific, care este monosenzorial și somatotopic. Caracterul de integrare al unui neuron este materializat prin posibilitatea de generare de potențiale unitare, ca urmare a stimulării diferitelor modalități senzitivo-senzoriale și a apariției fenomenului de ocluz electro-fiziologică.

Caracterul aparent nespecific al neuronilor structurilor de integrare pare să fie mai ales rezultatul solicitărilor multisenzoriale și al organizării rețelei neuronale, decât originalitatea celulei. Studiile biochimice, în plină desfășurare, par să confere acestor neuroni particularități chimice, explicate și de faptul că unele droguri modifică activitatea anumitor grupe neuronale, în timp ce altele par a fi total ineficiente în acțiunea lor.

Neuronii integratori sunt, de obicei, grupați, dar ei nu constituie întotdeauna formațiuni histologice net diferențiate. În cortexul cerebral de exemplu, neuronii implicați în procesele de integrare senzorială pot evoca potențiale de acțiune la nivelul structurilor specifice.

Deși fiecare structură de integrare posedă un rol particular în ansamblul funcțional al sistemului nervos central, se pot desprinde însă anumite caractere generale comune acestora: plasticitatea funcțională, rolul modulator, controlul reeiproc. Datorită plasticității funcționale, două mesaje nervoase de aceeași origine și intensitate pot avea valoare și semnificație diferite, în funcție de starea de excitabilitate a structurii de integrare.

Funcția modulatoră a sistemelor integrative se exercită datorită controlului permanent asupra activităților nervoase, prin jocul influențelor inhibitoare sau facilitatoare. Între activitatea acestor structuri există relații de influențare reciprocă prin mecanisme de *feed-back* pozitiv și negativ.

#### 20.4. SENSIBILITATEA EXTEROCEPTIVĂ

Pielea cuprinde un ansamblu de structuri dispuse în trei straturi: epiderm, derm și hipoderm. Unele regiuni ale pielii sunt acoperite cu păr, altele nu prezintă astfel de diferențieri, alcătuind pielea glabră. Toate straturile pielii conțin o varietate largă de organe receptoare, constituind așa-numita clasă a exteroceptorilor. Unii dintre aceștia sunt reprezentați de terminații nervoase libere amielinice, iar alții prezintă o structură complexă, terminația nervoasă fiind înconjurată de structuri non-neurale, îmbrăcând aspectul de corpusculi (fig. 483).

La nivelul pielii glabre se întâlnesc: terminații nervoase libere, discuri tactile Merkel, corpusculi Krause, Meissner, Ruffini și Pacini, iar în pielea acoperită cu păr se găsesc: receptori anexați foliculului pilos, discuri Merkel și corpusculi Ruffini.

Mucoasele conțin receptori având aceleași caracteristici ca și receptori cutanați, existând posibilitatea traducerii stimulilor de atingere, temperatură, durere etc.

Stimularea receptorilor cutanați poate genera senzații de atingere, presiune, vibrație, variație termică etc. Stimularea mecanică inofensivă a pielii determină senzația de atingere. Dacă se apasă pielea cu un stilet și această manevră persistă, senzația se păstrează o perioadă de timp, dar scade treptat, dispărând după câteva minute. În cazul în care apăsarea stiletului este mai puternică, astfel încât să se producă modificări și în

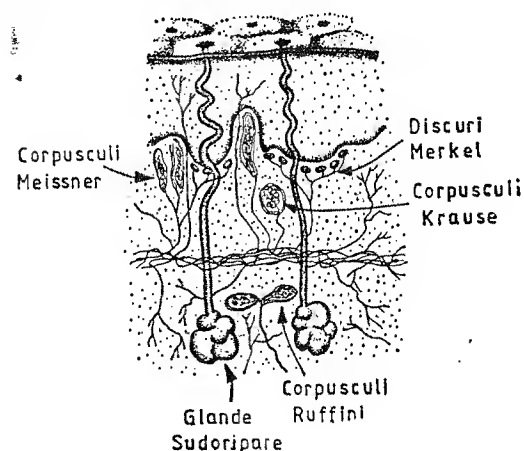


Fig. 483. Distribuția diferitelor categorii de exteroceptori (Mountcastle, *Medical Physiology*, 1968).

țesutul subcutanat, senzația poate persista mai multe minute, fiind cunoscută sub denumirea de „presiune profundă”. Dacă pielea este antrenată în mișcări oscilante rapid repetate (frecvență mai mare de 10—20 c/s), apare senzația de vibrație, iar când un obiect este mișcat ușor și încet deasupra pielii, se produce senzația de gădilare.

Creșterea temperaturii pielii cu mai mult de 0,2°C produce senzația de căldură, iar scăderea temperaturii, senzația de rece. Dacă variațiile termice depășesc temperatura de 45—46°C sau scad sub 10°C apare senzația de durere. Stimularea mecanică și chimică care produce o iritație sau leziuni cutanate determină, de asemenea, senzația de durere. Dacă însă leziunile cutanate, așa cum se întâmplă în cazul unor procese inflamatorii, nu produc durere, apare senzația de mâncărime.

Din cele prezentate anterior, rezultă că pielea umană conține receptori care semnalizează: (1) modificări mecanice cu caracter inofensiv sau sub formă de noxă; (2) modificări termice ușoare sau drastice, cu caracter de durere. Aceste modalități de semnalizare a variațiilor energetice cu care pielea poate veni în contact poartă numele de exterorecepție, iar structurile capabile să traducă astfel de stimuli fac parte din grupurile mecanoreceptorilor, termoreceptorilor și nociceptorilor.

**Mecanoreceptorii** sunt structuri capabile să genereze potențiale de acțiune cu frecvență ridicată, proporțională cu intensitatea stimulilor mecanici inofensivi.

**Termoreceptorii** răspund prin descărcări de frecvență ridicată la stimuli inofensivi. Se cunosc două tipuri de termoreceptori: unii sunt capabili să sesizeze creșterea, iar cel de al doilea tip, scăderea temperaturii cutanate.

Receptorii pentru detectarea variațiilor termice superioare temperaturii cutanate sunt reprezentați de terminații nervoase libere amielinice

și în mai mică măsură prin fibre nervoase mielinizate, subțiri. Acești receptori descarcă impulsuri din momentul în care temperatura cutanată a organismului depășește valoarea de 35°C. Cei mai mulți receptori generează potențiale în timpul creșterii temperaturii și foarte puțin prezintă descărcări susținute. Dacă temperatura cutanată prezintă o nouă creștere, se observă o nouă modificare a frecvenței de descărcare în timpul și puțin după instalarea nivelului termic nou (componenta fazică), concomitent aparând și descărcări susținute (componenta tonică). Când temperatura atinge valori de 45—47°C, componenta tonică înregistrează un vârf de activitate, la care se asociază și o semnificativă creștere a frecvenței potențialelor.

Receptorii pentru rece la primate aparțin aproape în exclusivitate fibrelor nervoase mielinizate. Activitatea acestora este complementară termoreceptorilor pentru cald, în sensul că ei prezintă o activitate tonică inițială. Cele mai multe fibre descarcă impulsuri la o temperatură cuprinsă între 15—30°C, cu un vârf de activitate între 2° și 30°C.

Cei mai mulți receptori pentru rece nu răspund la temperaturi mai mari de 35°C, până când acestea nu ating valori de 43—47°C. La aceste valori, când temperatura prezintă acțiuni nocive, termoreceptorii pentru rece încep să descarce impulsuri în mod „paradoxal”. S-a observat că și termoreceptorii pentru cald descarcă impulsuri în mod paradoxal, dar frecvența lor de descărcare este foarte redusă, iar numărul lor este cu totul restrâns.

**Nociceptorii** nu răspund decât atunci când stimulii nociceptivi ating intensități care produc leziuni biochimice, funcționale sau morfologice în țesuturile conținătoare sau când excitantul are intensitate foarte apropiată de aceștia din urmă.

În funcție de natura stimulului care poate genera potențiale de acțiune, receptorii pielii hirsute se clasifică în: (1) receptori de detecție a poziției; (2) receptori de viteză; (3) receptori pentru accelerație.

O poziție constantă a stimulului poate fi obținută prin deplasarea bruscă a pielii într-o nouă poziție. Acești receptori prezintă un vârf de descărcări în momentul acțiunii stimulului, după care rata de activare scade.

Receptorii de viteză, reprezentați de corpusculii Meissner, răspund dependent de bruschețea de deformare a pielii și se adaptează relativ lent. Un tip particular al acestora îl reprezintă receptorii anexați firului de păr, care descarcă numai în timpul mișcării tijei; reținerea părului în poziția nouă este urmată de încetarea generării potențialelor de acțiune. Frecvența descărcărilor este direct proporțională cu viteza de deplasare a firului de păr.

Receptorii care detectează accelerația, de tipul corpusculilor Pacini, descarcă în momentul variației intensității stimulului, au frecvența de activare proporțională cu mărimea variației energetice. Acești receptori se adaptează foarte repede și nu transmit informații despre profunzimea și viteza de acțiune a stimulului.



#### 20.4.1. ANALIZA ȘI INTEGRAREA INFORMAȚIILOR EXTEROCEPTIVE

Informațiile preluate din mediul înconjurător de către exterocceptori generează senzația specifică prin prelucrarea adecvată la nivelul scoarței cerebrale. Aceste impulsuri nu ajung însă în mod direct la nivelul scoarței, întrucât, în mod obișnuit, între periferie și cortex se interpun mai multe stații de releu care fac parte din sistemul somestezic.

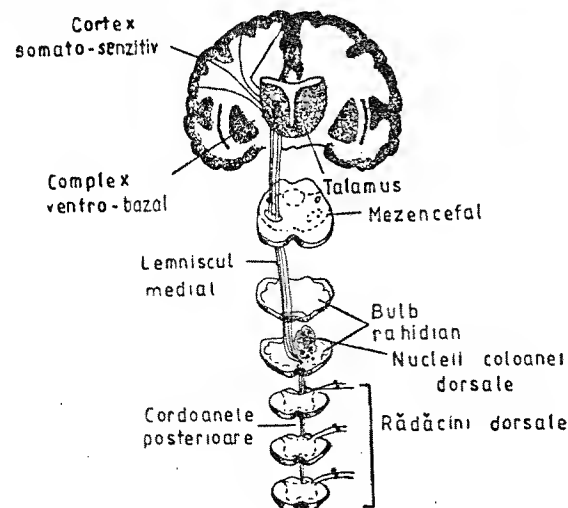
Toate fibrele nervoase care provin de la nivelul exterocceptorilor sunt dendrite ale neuronilor senzitivi extranevraxiali, cu sediul fie în ganglionii spinali de pe rădăcina posterioară a nervilor spinali sau în omologii lor de pe traseul nervilor cranieni. Axonii acestor neuroni pătrund în nevrax. Cea mai mare parte a fibrelor groase (A-beta) intră în cordonul posterior. Fibrele senzitive mai subțiri (A-delta și C) ca, de altfel, și colateralele fibrelor groase, după ce urcă sau coboară pe parcursul câtorva metamere, fac sinapsă cu deutoneuronul din cornul posterior, iar axonii acestor neuroni dau naștere căilor spino-talamice antero-laterale. Această separare a fibrelor, încă din porțiunile incipiente ale căilor de conducere, materializează prelucrarea adecvată a informațiilor, dând naștere celor două compartimente: sistemul cordoanelor posterioare și sistemul spino-talamic.

Sistemul cordoanelor posterioare cuprinde fibre mielinizate, groase, cu viteză mare de conducere (35—70 m/s), având o orientare spațială în raport cu originea lor periferică. Sistemul spino-talamic include fibre nervoase subțiri, unele nemielinizate, cu viteza de conducere redusă (1—15 m/s). Aceste diferențe trădează caracterul informațiilor senzitive care sunt conduse de cele două sisteme. Informațiile care trebuie transmise rapid, cu fidelitate temporară și care detectează diferențe minime de intensitate sunt transmise pe calea sistemului cordoanelor posterioare. De asemenea, sistemul cordoanelor posterioare conduce impulsuri care formează sistemul nervos central în legătură cu localizarea precisă a unor puncte de pe suprafața organismului. Spre deosebire de sistemul cordoanelor posterioare, care transmite doar informații mecano-receptive, sistemul spino-talamic transmite un avantaj larg de informații somestezice (tact difuz, cald, rece, durere).

##### 20.4.1.1. Transmiterea informațiilor pe calea sistemului cordoanelor posterioare

Sistemul cordoanelor posterioare este alcătuit din trei neuroni (fig. 484). Primul neuron se găsește în ganglionii senzitivi extranevraxiali. Axonii acestora, pătrunzând în nevrax, în cordoanele posterioare, au traseu ascendent spre nucleii coloanei dorsale (gracilis și cuneatus) de la nivelul bulbului rahidian. Orientarea spațială somatotopică are loc încă de la acest nivel. Astfel, fibrele din regiunile inferioare ale corpului au localizare centrală, iar fibrele din segmentele lombare, toracice și cervicale se adaugă succesiv acestora din urmă, ocupând partea laterală a sistemului.

Fig. 484. Diagrama sistemului cordoanelor posterioare.



Al doilea neuron este situat la nivelul bulbului rahidian, iar axonul său, după ce se încrucișează la scurtă distanță de la emergență, se îndreaptă spre talamus pe calea lemniscului median, terminându-se în nucleul ventro-bazal.

Neuronii din nucleii coloanei dorsale prezintă un grad ridicat de specificitate, iar descărcările mimează activitatea diferitelor clase de receptori periferici. Câmpul receptor al deutoneuronului este mai larg decât al protoneuronului, la acest nivel realizându-se importante fenomene de convergență. În același timp, întrucât foarte mulți neuroni din nucleii coloanei dorsale pot fi activați de impulsuri provenite de la un singur câmp receptor, au loc multiple procese de divergență. Datorită proceselor de convergență și divergență care se petrec la acest nivel, nucleii coloanei dorsale contribuie la acuitatea discriminării periferice. În realizarea acestor procese sunt incriminate două mecanisme: (1) inhibiția presinaptică și (2) inhibiția recurentă colaterală. Împreună, aceste mecanisme realizează așa-numitul fenomen de inhibiție laterală.

Inhibiția presinaptică este realizată prin intermediul unui interneuron excitator, care este activat prin colateralele fibrelor aferente primare. Axonii interneuronului fac sinapsă cu deutoneuronul în apropierea terminațiilor fibrelor aferente primare. Activarea interneuronului induce o depolarizare prelungită a membranei axonilor neuronului primar, așa încât potențialul de acțiune care ajunge în porțiunea terminală va avea o amplitudine mai redusă și, în consecință, se va elibera o cantitate mai mică de mediator chimic. Rezultatul reducerii cantității de mediator eliberat se materializează printr-un potențial postsinaptic excitator (PPSE) mai mic la nivelul membranei postsinaptice. În aceste circumstanțe, pro-

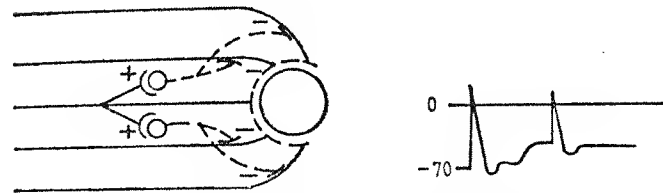


Fig. 485. Mecanismul inhibiției presinaptice.

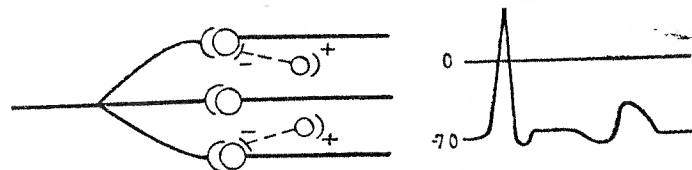


Fig. 486. Inhibiția prin colaterale recurente.

babilitatea de activare a deutoneuronului este mai redusă, datorită fenomenului de inhibiție presinaptică (fig. 485).

Cel de-al doilea mecanism care concurează la procesul de localizare somestezică se realizează prin intermediul colateralelor celui de-al doilea neuron, care activează un interneuron inhibitor. Acesta va acționa prin mecanism de *feed-back* asupra deutoneuronului (fig. 486). În mod normal, impulsul aferent este capabil să genereze potențialul de acțiune la nivelul deutoneuronului. Dar, dacă impulsul aferent ajunge odată cu potențialul inhibitor generat de fibrele recurente, nu este suficient ca PPSE astfel generat să atingă valoarea prag pentru generarea unui nou *spike*-potențial și, deci, deutoneuronul nu va fi capabil să transmită impulsul aferent. Acest fenomen de inhibiție recurentă limitează procesele de divergență, contribuind la creșterea acuității de transmitere a informației.

Limitând procesele de convergență, prin intermediul inhibiției presinaptice primare, și a celor de divergență, prin inhibiție recurentă, inhibiția laterală reprezintă o modalitate comună de adâncire a procesului de discriminare periferică.

Al treilea neuron al căilor exteroceptive se află în complexul ventro-bazal al talamusului, iar axonul său proiectează în cortexul somato-senzitiv ipsilateral. Cea mai mare parte a fibrelor lemniscului medial face sinapsă în nucleul ventral postero-lateral (VPL) și doar o mică parte în nucleul ventral postero-medial (VPM).

Studii electro-fiziologice au precizat că există o organizare somatotopică cu reprezentare tridimensională a hemicorpului controlateral. Replica talamică a imaginii corpului este distorsionată. Capul, fața, degetele și mâna sunt mult mai larg reprezentate decât trunchiul și părțile proximale ale membrelor. La acest nivel, extremitatea cefalică ocupă partea mediană, iar zonele inferioare ale corpului, regiunile laterale ale VPL.

Alături de specificitatea somatotopică, neuronii complexului ventro-bazal prezintă o mare specificitate pentru celelalte căi.

Caracteristica funcțională cea mai importantă a căilor sistemului cordoanelor posterioare este *fidelitatea de transmitere*, înțelegându-se prin aceasta că, de fiecare dată când se stimulează un punct periferic, se generează un semnal care este condus până la nivelul cortexului somestezic. Dacă intensitatea stimulului crește, are loc o creștere proporțională a descărcărilor și la nivelul scoarței cerebrale. În sfârșit, stimularea unei zone precise de pe suprafața corpului determină activare neuronală într-o zonă corespunzătoare de la nivelul scoarței cerebrale (fig. 487).

În cazul creșterii intensității stimulului, deși plaja de activare neuronală din sistemul somestezic crește datorită fenomenelor de divergență, frecvența de descărcare cea mai mare o prezintă neuronii din porțiunea centrală a ariei corticale la care este racordat receptorul respectiv. De asemenea, când se stimulează un receptor cutanat, este excitat mai intens un anumit punct de la nivelul cortexului somestezic, deși un oarecare grad de activare se observă și în zonele vecine, dar acestea sunt mai puțin intens stimulate. Astfel, cortexul senzitiv poate detecta localizarea precisă a semnalelor care ajung de la periferie.

#### 20.4.1.2. Cortexul somato-senzorial

Segmentul final al sistemului cordoanelor posterioare la primate este situat în lobul parietal (sulcus centralis). La acest nivel proiectează axonii neuronilor din complexul ventro-bazal al talamusului ipsilateral (radiațiile talamo-corticale). În realitate, proiecțiile somestezice talamo-corticale se realizează în două regiuni ale lobului parietal, cunoscute sub numele de arie somato-senzitivă primară (S1) și secundară (SII). Aria somato-senzitivă I se întinde pe o zonă mai largă, cuprinzând girusul postcentral, în timp ce aria somestezică secundară — partea laterală a girusului postcentral, adiacentă lobului temporal, închisă de șanțul Sylvius (fig. 488).

Aria somato-senzitivă primară primește proiecția aferențelor specifice de la complexul talamic ventro-bazal. Și la acest nivel există o reprezentare somatotopică a suprafeței controlaterale a organismului. În

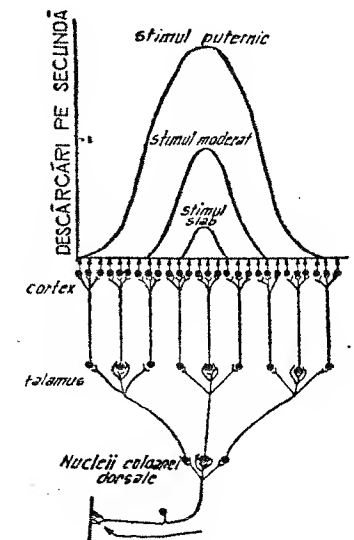


Fig. 487. Modalitatea de transmitere către scoarța cerebrală a unui semnal reprezentând stimularea periferică punctiformă.

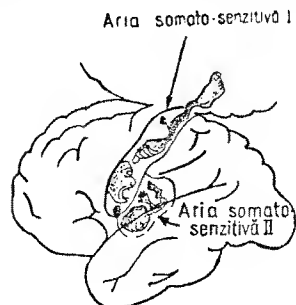


Fig. 488. Organizarea somatotopică a ariilor corticale somato-senzitive primară și secundară.

această zonă, suprafața controlaterală a corpului se proiectează punct cu punct, reprezentarea (*homunculus senzitiv*) fiind proporțională cu densitatea receptorilor periferici.

Aria somato-senzitivă primară prezintă o organizare funcțională neuronală columnară, perpendicular pe suprafața scoarței. Această dispoziție dă posibilitatea neuronilor dintr-un anumit strat să realizeze legături funcționale cu neuroni din straturile imediat supra- sau subiacente. Funcțiile acestor coloane neuronale sunt mai puțin bine precizate, dar se cunoaște că:

a) semnalele senzitive aferente activează mai întâi neuroni din stratul IV pentru ca, apoi, informația să fie transmisă către straturile superficiale și profunde;

b) straturile I și II primesc influxuri difuze și nespecifice, conduse prin formațiunea reticulată, cu rol în menținerea unui nivel de excitabilitate corticală;

c) neuroni din straturile V și VI trimit axoni în alte zone corticale și la talamus, trunchi cerebral și chiar la nivel medular.

Aria somato-senzitivă secundară prezintă, de asemenea, o organizare somatotopică. Dar, spre deosebire de aria S1, la acest nivel există o reprezentare bilaterală.

Organizarea funcțională columnară a ariei SII este mixtă, în sensul că unele unități răspund specific doar la un anumit tip de stimuli cu strictă localizare, în timp ce alte unități pot fi activate de mai multe tipuri de stimuli și de pe o largă arie a suprafeței corporale. Acest aspect funcțional pare a fi rezultatul faptului că aria SII primește proiecții nu numai de la nivelul complexului talamic ventro-bazal, ci și de la zone mai posterioare ale nucleilor talamici, unde se găsește releul sistemului lemniscal spinal.

Sistemul cordoanelor posterioare conduce impulsuri care informează asupra impactului tactil, ce necesită un grad ridicat de localizare și intensitate a stimulului.

**Discriminarea spațială.** Testarea capacității tactile a unui subiect se realizează prin „capacitatea de discriminare spațială”. Stimularea concomitentă a două puncte la nivelul suprafeței cutanate poate genera impresia stimulării doar a unui punct sau a două puncte diferite, în funcție de distanța dintre zonele stimulate și de regiunea stimulată. Astfel, la nivelul degetelor mâinii, distanța minimă capabilă să producă senzația stimulării a două puncte diferite se obține chiar dacă între zonele stimulate există o depărtare doar de 2 mm, în timp ce în zona dorsală a trunchiului acestea trebuie să fie distanțate între 20 și 50 mm. Acest

proces este rezultatul faptului că zonele cutanate care prezintă un grad ridicat de discriminare spațială sunt larg reprezentate la nivelul ariei S1 și invers în cazul suprafețelor care au capacitate discriminativă redusă.

Analizând reprezentarea corticală a stimulării celor două puncte cutanate, se observă că zona rezultantă are două vârfuri de descărcare maximă, separate printr-o depresiune care permite cortexului senzitiv să detecteze prezența celor două puncte stimulate (fig. 489).

**Informarea rapidă asupra modificărilor periferice.** Sistemul cordoanelor posterioare este capabil să informeze în timp util orice modificare survenită la nivel periferic. Acest sistem poate să răspundă în mod adecvat la frecvențe de acțiune ale stimulului între 100 și chiar 400–500 de cicluri pe secundă. Maniera respectivă de răspuns permite îndreptarea imediată a atenției spre zona respectivă și declanșarea unor reacții adecvate pentru evitarea pericolelor.

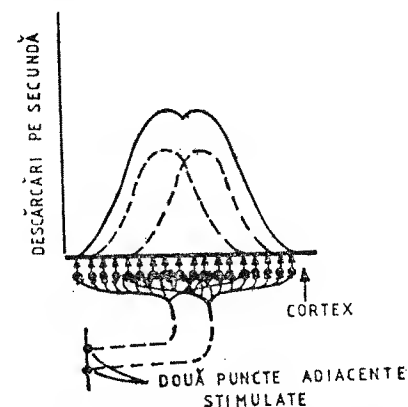


Fig. 489. Transmiterea către scoarța cerebrală a impulsurilor generate prin stimularea simultană a două puncte cutanate adiacente.

#### 20.4.1.3. Transmiterea informațiilor pe calea sistemului lemniscal spinal (sistemul cordoanelor antero-laterale)

Sistemul cordoanelor antero-laterale, sau spino-talamic, conduce semnale care nu reclamă o localizare precisă și nici viteză mare de conducere. Prin intermediul acestor căi sunt conduse: informațiile nociceptive, excitațiile termice (cald și rece), senzațiile de contact brusc, presiune cu capacitate redusă de localizare și discriminare a intensității, gâdilare, prurit și cele sexuale. Pe baza unor criterii filogenetice și funcționale, sistemul lemniscal spinal cuprinde mai multe părți: (1) lemniscul neospinal (tractul neospino-talamic); (2) lemniscul paleospinal (tractul paleospino-talamic); (3) lemniscul arhispinal (tractul spino-reticular). Fibrele care intră în constituția acestor tracturi fac parte din grupa A-delta (mielinizate) și C (nemielinizate).

Primul neuron al acestor căi se află în ganglionul spinal, axonul acestuia în cornul posterior medular, unde face sinapsă cu deutoneuronul căii.

Distribuția ulterioară a fibrelor sistemului lemniscal spinal este diferită (fig. 490). Astfel, axonul deutoneuronului tractului neospino-talamic, după ce se încrucișează, intră în cadranul antero-lateral medular și se

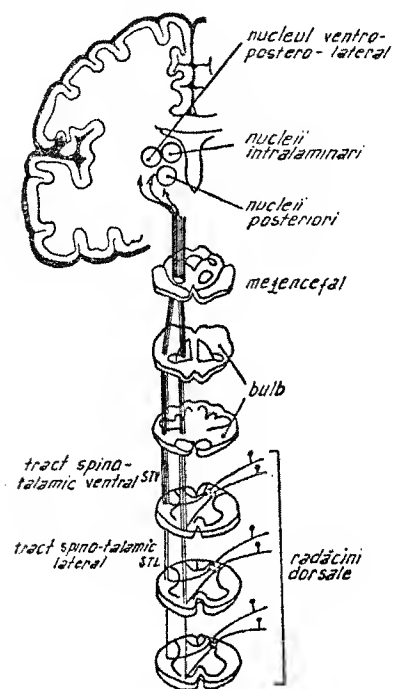


Fig. 490. Reprezentarea grafică a sistemului lemniscal spinal.

roase colaterale, care fac sinapsă cu interneuroni din substanța cenușie medulară. Axonii interneuronilor proiectează bilateral atât prin sistemul propriospinal, cât și prin fibre care intră în cadranul medular antero-lateral, terminându-se difuz în formațiunea reticulată bulbo-pontină. Axonii neuronilor reticulați fac sinapsă în diferiți nuclei talamici, care proiectează difuz la nivelul scoarței cerebrale.

Natura exactă a caracterelor transmisiei pe calea sistemului lemniscal spinal nu este la fel de bine cunoscută ca în cazul sistemului cordoanelor posterioare. În afara faptului că cele două sisteme conduc impulsuri cu caracter informațional diferit, ambele tipuri de căi transmit informații mecanoreceptoare, dar, în timp ce căile sistemului cordoanelor posterioare transmit informații mecanoreceptoare cu caracter critic, fasciculul spino-talamic anterior conduce impulsuri mecanoreceptoare de tip frust.

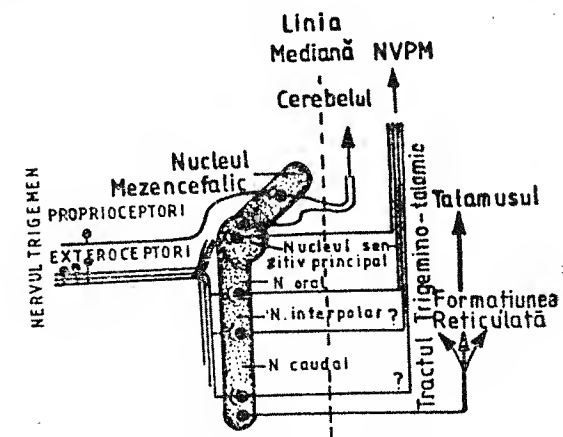
În sfârșit, este subliniat faptul că informațiile exteroceptive de la nivelul feței și capului sunt preluate de dendrite ale neuronului senzitiv

termină în porțiunea caudată a complexului ventro-bazal talamic, unde se distribuie somatotopic.

Axonii neuronilor talamici proiectează strict somatotopic în aria somato-senzitivă principală, în funcție de tipul de informații conduse. În cazul căilor lemniscalului paleospinal, aferențele primare pătrund în cornul dorsal medular și realizează sinapsă cu un număr variabil de interneuroni. Axonii interneuronilor pătrund în cadranul antero-lateral medular de partea opusă și se termină în nucleii posteriori ai talamusului dorsal și în grupul nuclear intralaminar. Axonii neuronilor din nucleul talamic posterior proiectează în aria somato-senzitivă secundară, prezentând un anumit grad de repartitie somatotopică, în timp ce axonii neuronilor din grupul intralaminar se distribuie difuz la nivelul lobilor frontal și parietal. Căile paleospino-talamice au reprezentare bilaterală la nivelul cortexului cerebral și nu realizează o organizare somatotopică. Căile arhispino-talamice sunt cele mai vechi din punct de vedere al evoluției ontogenetice.

Fibrele aferente spinale emit nume-

Fig. 491. Sistemul aferent trigeminal.



al nervului trigemen. Axonii protoneuronilor pătrund în trunchiul cerebral la nivel pontin, după care se împart într-un subgrup ascendent, ce se termină în nucleul senzitiv al trigemenului, și unul descendent, care face sinapsă în nucleul spinal al nervului V. După încrucișare, axonii deutoneuronilor fac sinapsă în complexul talamic ventro-bazal de partea opusă, iar neuronii talamici proiectează în aria somato-senzitivă corticală primară, prezentând distribuția somatotopică și specificitatea de stimulare (fig. 491).

## 20.5. SENSIBILITATEA INTEROCEPTIVA

Sensibilitatea interoceptivă este asigurată de receptori viscerali și căile senzitive vegetative spino-reticulo-talamo-corticale. În general, viscerele nu sunt dotate cu formațiuni receptoare specializate. Ele își datoresc sensibilitatea, în majoritatea cazurilor, terminațiilor nervoase libere din parenchimul sau vasele organului respectiv. Excepție fac doar baro- și chemoreceptori de la nivelul zonelor reflexogene, precum și voloreceptori cardiaci și mecanoreceptori pulmonari, discutați la reglarea activităților cardio-vasculare și respiratorii. Fibrele senzitive (dendritice) plecate de la nivelul viscerelor merg pe traiectul nervilor simpatici și parasimpatici până la ganglionii spinali, unde are sediul corpul celular al protoneuronului căii aferente interoceptive. În cazul aferențelor vagale, corpul celular al primului neuron senzitiv se găsește în ganglionul nodos. Axonii protoneuronilor respectivi pătrund împreună cu rădăcinile dorsale ale nervilor spinali în coarnele posterioare ale măduvei, pentru a se articula atât cu deutoneuronul căii aferente interoceptive, cât și cu cel de-al doilea neuron al căii senzitive exteroceptive. Calea aferentă vegetativă urcă de-a lungul substanței cenușii perpendimare, traver-

sând relele polineuronale ale acestora, până în formațiunea reticulată a trunchiului cerebral. De aici, calea vegetativă a sensibilității viscerale străbate rețeaua polisinaptică a formațiunii reticulate ascendente pentru a ajunge la nucleii reticulați talamici și a proiecta difuz mesajele interoceptive pe întreaga suprafață a scoarței cerebrale. Datorită acestui fapt, stimularea receptorilor viscerali determină potențiale evocate simultan în diferite arii corticale.

Fibrele căii aferente interoceptive care au făcut sinapsă cu neuronii medulari exteroceptivi vor transmite informațiile preluate de la viscere spre scoarța cerebrală pe calea specifică spino-talamo-corticală laterală a sensibilității termo-algezice. Întrucât fibrele senzitive cutanate și viscerale converg spre aceiași neuroni ai căii aferente spino-talamice, durerea viscerală va fi resimțită și într-un alt teritoriu cutanat decât cel care corespunde topografic viscerului respectiv. Ca exemplu poate fi dată convergența în măduvă a fibrelor care transportă stimulii nocivi de la nivelul cordului cu cei ce conduc excitațiile de pe marginea internă a membrului superior stâng și din regiunea precordială. De aceea, durerea cardiacă este resimțită precordial și pe marginea cubitală a antebrațului. Numeroase alte exemple de durere reflectată oferă practica medicală.

## 20.6. SENSIBILITATEA PROPRIOCEPTIVĂ

Transpusă inițial la ansamblul de senzații provenite de la receptori articulari care însoțesc și constientizează starea pozițională și de mișcare a unui segment de corp, noțiunile de sensibilitate kinetică și analizator kinestezic capătă un înțeles mult mai larg și precis, odată cu includerea în cadrul acestora a receptorilor fusali musculari și tendinoși.

Deși s-au făcut numeroase investigații pe baza unui arsenal variat de tehnici moderne, datele acumulate până în prezent nu conturează o idee unitară asupra structurilor și mecanismelor prin care propriocepția kinestezică creează o imagine obiectivă asupra întregului corp în diversele sale momente de solicitare statică și dinamică.

Câteva aspecte privind proprioceptorii, căile de transmitere și proiecțiile lor cortico-subcorticale, pe de o parte, cât și mecanismele kinestezice și implicațiile lor funcționale, pe de alta, se impun în consensul locului pe care îl ocupă astfel de informații în perfecționarea diverselor deprinderi și acte motorii, ca procese obligatorii în adaptarea organismului la mediu.

### 20.6.1. RECEPTORII KINESTEZICI

Considerați ca mecanoreceptori ai sistemului locomotor, în acest grup sunt incluși atât receptori articulari, reprezentanți de corpusculii Ruffini, organele Golgi articulare și corpusculii Vater-Pacini modificați, alături de corpusculii Pacini paraarticulari, cât și receptori musculari reprezentați de fusurile neuro-musculare și organele tendinoase Golgi.

**Receptori articulari. Corpusculii Ruffini.** Dintre toți receptori, aceștia sunt cel mai frecvent întâlniți, fiind situați în țesutul conjunctiv al capsulei articulare; ei sunt capabili de a suporta deformările produse în diferite direcții în care articulația este mobilizată. Ca receptori cu adaptare lentă din punct de vedere electro-fiziologic, corpusculii Ruffini sunt sensibili atât la schimbările de poziție, cât și la cele de direcție a mișcării, prezentând o activitate electrică spontană permanentă. De aici și noțiunea de poziție a unui membru în stare de imobilitate, frecvența descărcărilor în timpul mișcării fiind în funcție de rapiditatea și amplitudinea acesteia.

Activitatea unor astfel de corpusculi și, deci, sensibilitatea lor sunt modulate prin contracția mușchilor cu inserție pericapsulară.

**Corpusculii Golgi.** Situați în ligamente, funcția lor este apropiată de cea a corpusculilor Ruffini. Spre deosebire de aceștia, ei nu sunt influențați de contracția mușchilor pericapsulari, fiind sensibili în special la variațiile posturale și foarte puțin la mișcare.

Înregistrările unor biopotențiale de receptor au evidențiat existența unor descărcări care variază cu poziția articulației, prezentând o adaptare foarte lentă.

**Corpusculii Pacini.** Dispuși, de asemenea, la nivelul ligamentelor articulare, aceștia sunt foarte sensibili la mișcări rapide și la vibrații. După unii autori (Skoglund), corpusculii Pacini ar putea fi considerați ca veritabili detectori de accelerație.

**Receptori musculo-tendinoși. Fusul neuro-muscular.** Reprezintă o formațiune proprioceptivă dispusă în paralel cu fibrele musculare striate extrafusale, conținând un număr de 2—10 fibre (intrafusale), cu nucleii concentrați în regiunea ecuatorială „mio-tubulară”.

Actualmente, se vorbește de existența a două tipuri de fibre intrafusale la nivelul fusului neuro-muscular la mamifer, și anume (fig. 492): fibre în care îngrămădirea nucleilor este asociată cu o dilatare a zonei centrale, denumite fibre cu sac nuclear, și fibre în care nucleii au o dis-

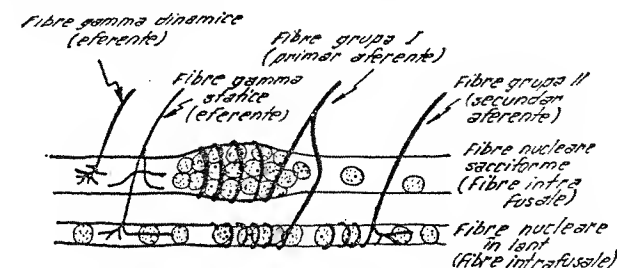


Fig. 492. Legăturile fibrelor nervoase terminale cu fibrele musculare saciforme și cu fibrele musculare nucleare în lanț (Guyton, 1976).

poziție în șir unic, denumite *fibre cu lanț nuclear*, fiind atașate lateral primelor.

Ambele tipuri de fibre prezintă o inervație senzitivă primară de conducere rapidă, reprezentată de fibre aferente de tip Ia, prin care sunt transmise informațiile kinestezice musculare privind gradul de întindere, permițând o permanentă adaptare tonică de postură și mișcare la variația lungimii și vitezei de întindere musculară. Se discută și prezența unor aferențe secundare de tip II atașate fibrelor cu lanț nuclear, care ar semnala doar alungirea instantanee a mușchiului.

Inervația motorie a fibrelor intrafusale este asigurată prin două tipuri de fibre eferente gamma, și anume: fibre gamma „dinamice”, terminate „în placă” pe fibrele intrafusale cu sac nuclear, și fibre gamma „statice”, terminate „cuadrilat” pe fibrele intrafusale cu lanț nuclear.

**Organele tendinoase** (corpusculii Golgi). Plasate în serie cu fibrele musculare în intimitatea tendoanelor (fig. 493), acestea sunt constituite dintr-o bogată rețea de terminații nervoase, care vehiculează spre axul cerebro-spinal informația kinestezică asupra variațiilor tensionale musculo-tendinoase, prin intermediul unor aferențe senzitive de conducere rapidă de tip Ib.

#### 20.6.2. CAILE DE TRANSMISIE A PROPRIOCEPȚIEI KINESTEZICE

Având dublă origine, articulară și musculo-tendinoasă, informațiile kinestezice sunt dirijate de-a lungul axului cerebro-spinal, pe de o parte, prin calea lemniscală rapidă a sensibilității superficiale tactile și profunde proprioceptive conștiente și, pe de alta, prin calea lentă extralemniscală de conducere a sensibilității proprioceptive inconștiente.

**Sensibilitatea mio-artrokinetică conștientă.** Împrumutând calea lemniscală proprioceptivă conștientă, informația kinestezică este vehiculată spre cortex prin intermediul a patru neuroni: periferic, nucleo-talamic, talamo-cortical și intracortical. Cu origine în ganglionul rahidian, primul neuron culege informațiile artrokinestezice conștiente de la nivelul receptorilor Pacini și Golgi, prin intermediul unor terminații senzitive din grupul I (11–12  $\mu$ m) și pe cele de la nivelul receptorilor Ruffini, prin terminații aferente din grupul II (7–10  $\mu$ m).

Terminațiile axonale ale neuronilor ganglionari sunt grupate în fasciculele Goll și Burdach, care, prin intermediul releului sinaptic bulbar, transmit mai departe informația artrokinetică celui de-al II-lea neuron bulbo-talamic controlateral.

După ultimul releu în nucleul ventro-postero-lateral al talamusului, sensibilitatea artrokinetică urmează drumul celei tactile epicritice, prin intermediul celui de-al III-lea neuron tala-

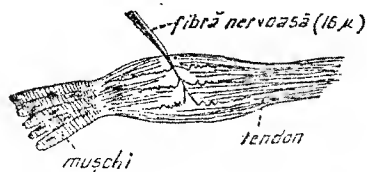


Fig. 493. Organul tendinos Golgi.

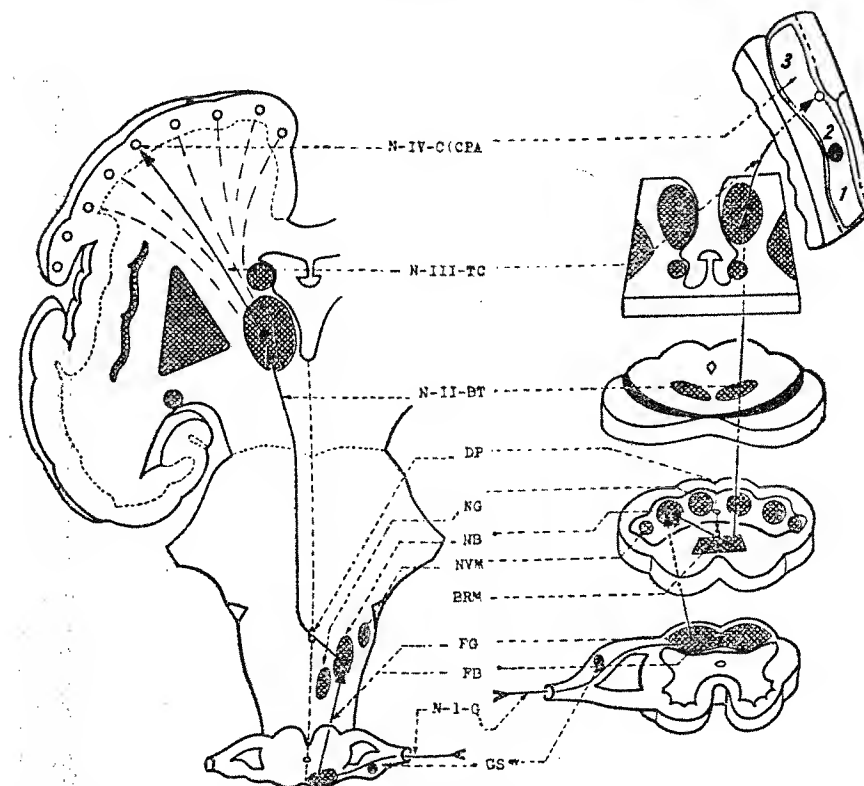


Fig. 494. Căile sensibilității mio-artrokinetice conștiente. GS, ganglion spinal. N-I-G, primul ganglion neuronal (periferic). FB—NE, fascicul și nucleu Burdach. FG—NG, fascicul și nucleu Goll. BRM, banda Reil mediană. NVM, nucleul von Monakow. DP, decusația piriformă. N-II-BT, al doilea neuron bulbo-talamic. N-III-TC, neuronul talamo-cortical. N-IV-C (CPA), neuronul din circumvoluțiunea parietală ascendentă (Bouret & Louis, 1971).

mo-cortical, până la nivelul circumvoluțiunii parietale ascendente (ariile  $S_1$  și  $S_2$ ) (fig. 494).

Cu organizare asemănătoare ariei  $S_1$ , aria  $S_2$  prezintă în plus o bilateralitate a reprezentărilor senzitive, având o densitate mai redusă a proiectelor tactokinetic.

O parte a sensibilității proprioceptive conștiente face sinapsă în nucleul Von Monakow bulbar, fiind deviată spre cerebel, aducând un plus de informații la acest nivel, alături de unele aferențe ale sensibilității superficiale, care sunt dirijate spre aceleași arii corticale  $S_1$ ,  $S_2$ .



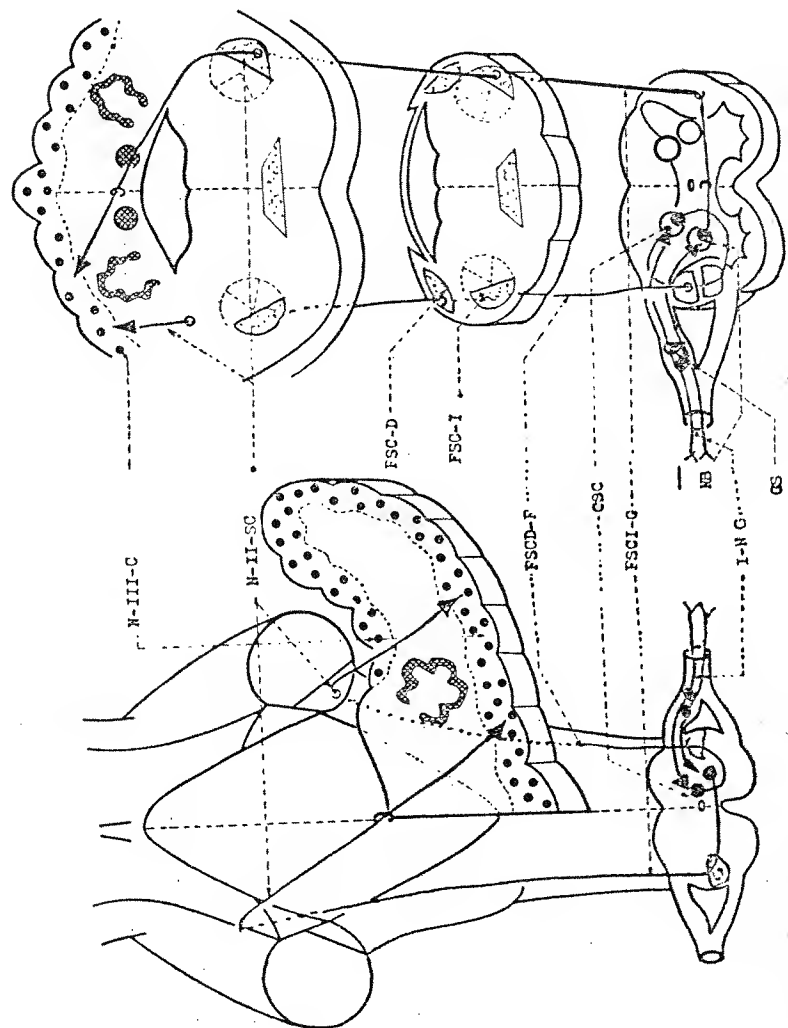


Fig. 495. Călea sensibilității miokinetice inconștiente. GS, ganglion spinal. I-NG, primul neuron ganglionar (periferic) Bechterew. CSC, coloana Stilling-Clarke. N-II-SC, al doilea neuron spino-cerebelos. N-III-C, al treilea neuron cortical paleo- și arhicerebelos. FSC-I—G, fasciculul Gowers, FSC-D—F, fasciculul Flechsig.

**Sensibilitatea miokinetică inconștientă.** Pe calea extralemniscală a sensibilității proprioceptive inconștiente sunt transmise influxurile determinate de întinderea musculo-tendinoasă, prin intermediul unor fibre nervoase cu diametru mare (10—20  $\mu\text{m}$ ) și cu o viteză de conducere dublă celor pentru sensibilitatea proprioceptivă conștientă.

Descărcările influxurilor nervoase modulate în frecvență sunt dirijate, prin aferențele Ia și, respectiv, Ib ale primului neuron cu sediul în ganglionul rahidian, spre măduvă unde, după primul releu sinaptic (coloana Clarke și nucleul Bechterew), iau calea fasciculelor spino-cerebeloase direct (Flechsig) și încrucișat (Gowers), pentru a ajunge la nivelul paleocerebelului, considerat, după cum se știe, un veritabil creier proprioceptiv (fig. 495).

Prin eferențele sale extrapiramidale subcorticele și corticale, informațiile miokinetice sunt preluate de sisteme reglatoare ale activității tonice musculare, ajungând în zona de proiecție corticală precentrală datorită vitezei mari de conducere, odată cu sensibilitatea proprioceptivă conștientă.

#### 20.6.3. MECANISME ȘI IMPLICAȚII ALE PROPRIOCEPTIEI KINESTEZICE

După introducerea termenului de kinestezie (Bastian, 1885), legat în special de simțul muscular al mișcării și cel de propriocepție (Sherrington, 1894), numeroși autori au fost antrenați în studiul mecanismelor intime care asigură acest simț al „poziției” și „mișcării”. În acest sens, unii au considerat kinestezia ca „simț al forței” (Weber), alții ca „analizator detaliat al spațiului și timpului” (Secenov), pentru că, mult mai târziu, aceasta să fie considerată ca „cea mai importantă dintre formele de sensibilitate” (Jenkins), fără de care ar fi imposibilă menținerea stațiunii bipede, deplasarea, vorbirea și alte importante activități motorii.

Astfel etichetată, kinestezia ar furniza în special informații privind schema mișcării și fazele ei, având ca excitanți adecvați diverși stimuli mecanici (de întindere, presiune, încordare, tracțiune), care acționează asupra sistemului artro-muscular în timpul activității locomotorii comandate și coordonate de sistemul nervos însuși.

În această situație, kinestezia poate fi considerată ca un veritabil „feed-back”, care permite informarea sistemului nervos asupra propriei sale activități (fig. 496).

În consecință, se poate afirma că diverse informații asupra mișcărilor active s-ar transmite prin intermediul sistemului articular proprioceptiv, receptorii musculari servind doar pentru corijarea activității tonice implicate în executarea adecvată a celor mai diverse mișcări.

Câteva particularități cu totul generale privind artrokinezia și mio-kinezia se impun în contextul existenței unor date încă controversate, în special asupra acesteia din urmă.

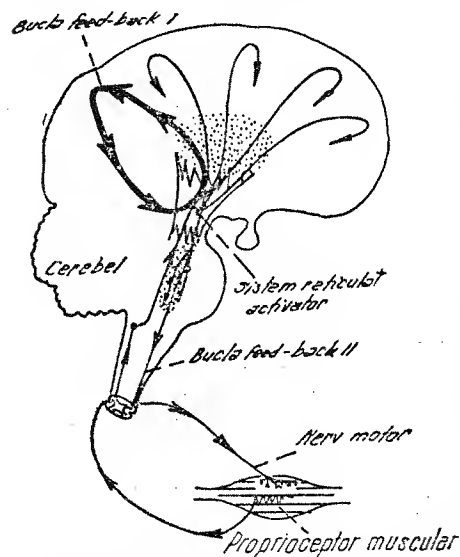


Fig. 496. Feed-back-ul senzorial kinestezic proprioceptiv implicat în reacțiile tonigene din starea de veghe (Ganong, 1977).

nismului de „integrare neuronală”, care ar interveni în generarea unui semn informațional util artrokinestezic pentru întreaga gamă de mișcări pluridirecționale, acesta fiind valabil în special în cazul receptorilor cu adaptare lentă, tip Golgi.

Detectarea și evaluarea mișcării angulare articulare ar fi asigurată de prezența unor receptori tonici și fazici, în special, care ar emite trenuri de descărcări fazice strict corespunzătoare unor anumite intervale unghiulare. Unghiul de „activare”, reflectând întreaga zonă deservită de receptorii articulari la o frecvență maximală, este cuprins între 15–30°, cunoașterea lui având o deosebită importanță în evaluarea clinică și fiziologică a gradului și modului de mobilizare articulară.

În acest caz, pragul de percepție a mișcării, tradus în mobilizarea articulară, depinde, pe de o parte, de amplitudinea unghiulară și, pe de alta, de viteza modificării acestuia, astfel încât în mișcările pasive percepția articulațiilor proximale este mult crescută în raport cu cea a articulațiilor distale.

**Kinestezia musculară.** Particularitățile topografice și de inervație ale celor două tipuri de receptori musculo-tendinoși imprimă unele deosebiri în mecanismele kinestezice ale fiecăruia din aceștia, fapt care se reflectă și în gradul lor cuplat de cooperare.

**Kinestezia articulară.** Date electro-fiziologice recente asupra receptorilor articulari sugerează ideea unor posibilități restrânse ale acestora ca surse de informație detaliată, încât, dacă kinestezia ar depinde numai de aceștia, atunci ea ar fi destul de ștearsă și incompletă.

Unele cercetări electro-fiziologice (Bungers și Clark) semnalează prezența unor răspunsuri maximale la mișcările articulației femuro-tibiale de pisică, iar altele lansează ideea rolului kinestezic al eferențelor fazice ca sursă a unei slabe activități de descărcare în poziția articulară medie, fapt care ar justifica existența unei oarecare activități de descărcare tonică semnalată în acest caz.

Alți cercetători (Mountcastle), pe baza unor culegeri de biopotențiale monounitare din neuronii articulari, la nivelul talamusului de maimuță, au emis ideea me-

**Mecanisme kinestezice fusale.** (a) Întinderea pasivă: fusul neuromuscular este situat în paralel cu fibrele extrafusale. Când mușchiul este întins pasiv, fusurile se destind de asemenea. Această extensie produce o contracție reflexă a fibrelor musculare extrafusale. Astfel, mecanismul fusul și conexiunile sale reflexe constituie un sistem de retro-control, care acționează pentru menținerea lungimii mușchiului; dacă acesta este întins, descărcarea fusală crește, producându-se o scurtare reflexă a mușchiului; dimpotrivă, dacă mușchiul se scurtează, descărcarea fusală scade și mușchiul se relaxează.

Terminațiile primare (fibrele anulo-spirale tip Ia și secundare „în buchet”) sunt ambele stimulate atunci când fusul se întinde, dar răspunsul este diferit.

Răspunsul primar măsoară lungimea instantanee și viteza de întindere a mușchiului, în timp ce răspunsul secundar măsoară, în esență, lungimea sa momentană.

b) Întinderea activă: funcționarea fusului este asigurată și de întinderea sa activă, prin intervenția diferențiată a fibrelor gamma<sub>1</sub> și gamma<sub>2</sub>

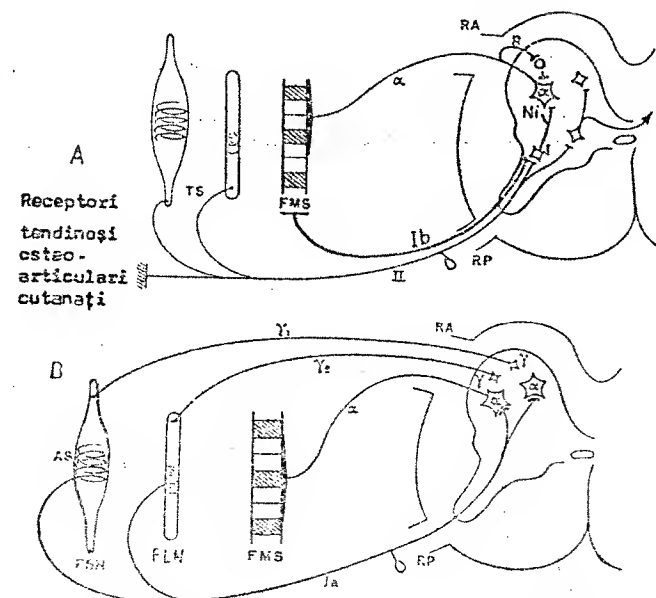


Fig. 497. Mecanisme kinestezice de reglare tonică. A: Mecanisme pasive secundare (II) și primare (Ib și Ia). B: Mecanisme active alfa-gamma. FMS, fibră musculară striată. RA—RP, rădăcină anterioară și posterioară. NI, neuron intercalar. R, circuit Renshaw. FSN, fibră fusală cu sac nuclear. FLN, fibră fusală cu lanț nuclear (Contamin & Sabourad, 1972).

implicate, după cum se știe, în stabilizarea posturii și a nivelului de veghe. Astfel, stimularea eferențelor gamma dinamice de la nivelul fibrelor cu sac nuclear crește sensibilitatea fusală la viteza de întindere, în timp ce aceeași solicitare a eferențelor gamma statice ale fibrelor cu lanț nuclear mărește sensibilitatea fusală la extensia constantă și susținută. În acest mod, apare posibilitatea ajustării separate a răspunsurilor fusoriale la stările fazice și tonice.

Dispozitivul neuro-fusal și conexiunile sale reflexe ar constitui în acest caz un sistem de retrocontrol cibernetic pentru adaptarea lungimii corespunzătoare unei activități tonice musculare optimale, în care intervenția unui mecanism cuplat alfa-gamma ar juca un rol esențial (fig. 497).

Actualmente, se pare că un astfel de dispozitiv musculo-tendinos ar furniza informații pe care se bazează percepția poziției și mișcării unui segment de corp, însă aceasta din urmă este raportată la articulația respectivă și nu la mușchiul însuși.

**Mecanisme kinestezice tendinoase.** Interpuse în serie la fibrele musculare și stimulate prin întinderi pasive și contracții active ale mușchiului, organele tendinoase Golgi apar ca elemente ale unui circuit de retrocontrol. Acestea ar controla tensiunea mușchiului într-o manieră analoagă servomecanismului fusul, care reglează, din contră, lungimea acestuia (Ganong).

În asigurarea unui astfel de mecanism, transmisia medulară a informației tensionale, realizată prin intermediul aferențelor senzitive de

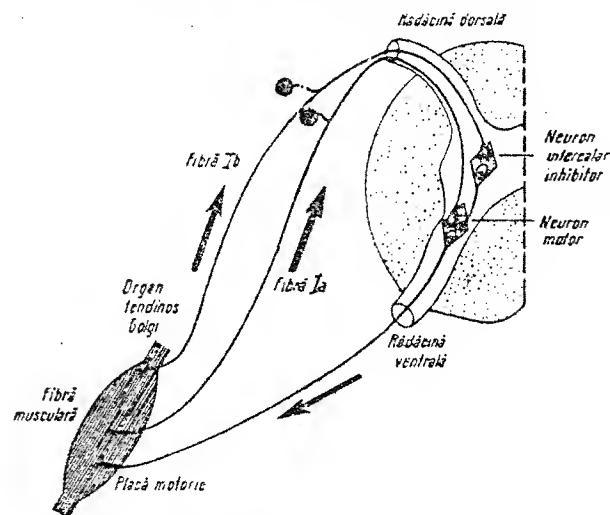


Fig. 498. Schema reflexelor miotatice direct (Ia) și invers (Ib) implicate în efectul de „briceag”.

tip Ib, este interceptată de neuroni intercalari, medulari, care sunt conectați, la rândul lor, cu motoneuronii alfa ai mușchilor agoniști, inhibându-i. O astfel de interacțiune explică intervenția unui reflex miotatic invers la depășirea unei anumite limite de întindere, până la care există o proporționalitate cu contracția reflexă miotatică. Atât reacțiile de alungire, cunoscute clinic sub numele de „efect de briceag”, cât și ale clonusului, semn caracteristic stării de hiperdescărcare gamma, pot fi explicate în baza celor discutate mai sus, prin intervenția alterării ritmice a reflexului miotatic direct și invers (fig. 498).

## 20.7. ANALIZATORUL VESTIBULAR

În concepția proprie sistemelor informaționale senzitivo-senzoriale, analizatorul vestibular este constituit în esență din trei elemente:

a) elementul periferic de recepționare a stimulilor specifici funcției sale, reprezentat de aparatul vestibular sau labirint;

b) elementul de conducere a informației vestibulare, reprezentat de filetele nervului vestibular și alte conexiuni cortico-subcorticeale;

c) elementul de integrare și decizie a informației, reprezentat de unele zone ale axului cerebro-spinal (trunchi cerebral, talamus, măduvă, cortex cerebral, cerebel), în care arhicerebelul ar reprezenta un veritabil creier vestibular, cu deosebite implicații în mecanismele simțului vestibular.

Pentru a contura mai pregnant locul și rolul vestibulului în cadrul sistemelor senzitivo-senzoriale, ca unul din dispozitivele implicate în activitățile de postură, echilibru și orientare a corpului în spațiu, se impun câteva date anatomo-funcționale privind elementele constitutive ale analizatorului.

### 20.7.1. PARTICULARITĂȚI ANATOMO-FUNCȚIONALE

**Labirintul membranos.** Situat într-o cavitate a stâncii temporalului, acesta este constituit din canale semicirculare și organe otolitice, fiind în strânsă legătură prin rampa timpanică a urechii interne cu organele auzului și conținând în interiorul cavităților sale lichidul endolimfatic. Cele trei canale semicirculare (lateral, anterior și posterior) sunt dispuse în trei planuri ortogonale (orizontal, frontal și sagital), extremitățile lor comunicând direct cu diverticulul membranos al utriculei, legată, la rândul ei, de o altă cavitate, denumită saculă. Fiecare canal este constituit dintr-un sac și o ampulă, în care este situată o formațiune receptoare senzitivă, denumită creastă ampulară. Aceasta conține elementele senzoriale reprezentate de celule ciliate, care sunt, la rândul lor, acoperite de o formațiune gelatinoasă, denumită cupulă.

**Organele otolitice.** Reprezentate de utriculă și saculă, conțin o masă gelatinoasă, de care sunt fixate săruri de calciu în forma unor conglu-

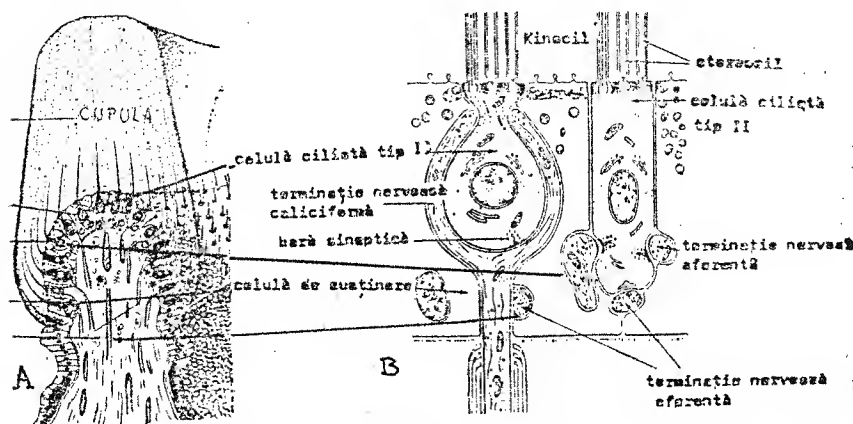


Fig. 499. Celule senzoriale labirintice. A: Creasta ampulară. B: Detaliu microscopic (Burgeot, 1973).

merate, cunoscute sub denumirea de otolite, locul creștelor fiind asimilat cu cel al maculelor (fig. 499).

**Lichidul endolimfatic.** Ocupă toată cavitatea labirintului membranos, separat de cel osos prin spațiile perilimfatice, și joacă un rol deosebit în procesele de transducție vestibulară. Prin concentrația sa crescută în ioni de clor, lichidul endolimfatic nu poate fi în întregime asimilat cu lichidul endocelular, fapt consemnat și de slaba pozitivitate a acestuia în raport cu cea a lichidului perilimfatic, luat ca referință.

**Celulele senzoriale.** Actualmente, la nivelul labirintului sunt recunoscute două tipuri de celule senzoriale: de tip I și de tip II, care sunt în relații particulare cu terminațiile nervoase aferente și eferente. Primele au formă de recipient, cu fundul oval și sunt conectate cu terminațiile de tip I dendritice caliciforme aparținând primului neuron vestibular plasat în ganglionul Scarpa; celulele de tip II, de formă cilindrică vin prin intermediul bazei lor în relație cu terminațiile nervoase aferente butonate în formă de măciucă.

**Cili epitelului senzorial.** Toate celulele senzoriale sunt prevăzute la extremitățile lor apicale cu un fascicul asimetric de cili dispuși paralel, care ar juca un rol capital în mecanismele de transducție alături de lichidul endolimfatic și otolite. Aceasta o reflectă și dispoziția lor variabilă în diverse regiuni senzoriale ale labirintului, existând o strânsă relație între orientarea fasciculelor de cili și funcția lor. Cel mai mare dintre aceștia, cu dispoziție centrală, denumit kinocil, prin deplasarea lui în raport cu suprafața apicală este implicat îndeosebi în transducția statokinetică.

**Cupula.** Reprezintă o formațiune flexibilă, gelatinoasă, care înglobează celulele ciliate ale creștei ampulare, ocupând întreaga cavitate

ampulară, la nivelul căreia se fixează formând un perete mobil, care separă ampula în două compartimente, încât orice mișcare a endolimfei determină o deplasare a acesteia și, în consecință, o mobilizare a cililor.

La nivelul utriculei și saculei, mobilizarea cililor este realizată prin deplasarea otolitelor (echivalente cupulei), care sunt dispersate în lichidul endolimfatic.

## 20.7.2. CĂILE DE TRANSMISIE ȘI INTEGRARE VESTIBULARĂ

Receptorii ciliați de la nivelul creștelor ampulare, cât și cei de la nivelul maculei utriculare și saculare, sunt în conexiune cu fibrele aferente ale nervului vestibular, al cărui pericarion este situat în ganglionul Scarpa.

Fibrele axonale ale nervului vestibular se distribuie la nivelul nucleilor vestibulari bulbo-protuberanțiali ai trunchiului cerebral; câteva fibre vestibulare contactează direct lobul floculo-nodular al cerebelului.

De la acești nuclei, care reprezintă o veritabilă placă turnantă a căilor vestibulare, vor pleca legături cu: paleocerebelul de ambele părți; direct și prin intermediul cerebelului la nucleul roșu și la nucleii formațiunii reticulate a trunchiului cerebral; tuberculii cvadrigemeni și talamus, luând, în același timp, contactul și cu nucleii nervilor oculomotori; cu măduva, prin fasciculele vestibulo-spinale (fig. 500).

Multitudinea căilor de transmisie și a centrilor nervoși implicați în funcționarea analizatorului vestibular explică dificultățile atât în explorarea și diagnosticul diverselor sindroame vestibulare, cât și în explorarea mecanismelor sale de recepționare și transmitere a informației.

**Mecanisme informaționale vestibulare.** Atașat cerebelului vestibular, întreg sistemul labirintic este antrenat în reglarea tonusului postural, în vederea echilibrării corpului în strânsă legătură cu schimbarea poziției în spațiu și a modificărilor care le produc vectorii gravitaționali (fig. 501).

În acest sens, sistemul labirintic stă la baza originii reflexelor labirintice compensatoare din timpul deplasărilor, încât intervenția cuplata atât a canalelor semicirculare, cât și a organelor otolitice presupune o coordonare perfectă prin intermediul unor mecanisme, care nu sunt atât de bine cunoscute.

Legat de aceste implicații, sunt necesare câteva precizări separate privind funcționarea canalelor semicirculare și a organelor otolitice, marcând locul lor în ansamblul mecanismelor senzitive vestibulare.

**Canalele semicirculare.** Mobilizarea lichidului endolimfatic în timpul unei accelerații angulare (rotatorii) în planul unui canal semicircular determină o stimulare a creștei respective, prin deplasări ale cupulei. Aceasta deviază foarte rapid fie spre utriculă, fie spre canal, în sensul mișcării lichidului, în timp ce revenirea sa spre poziția de repaus (la decelerare) este foarte lentă, justificând durata lungă a răspunsurilor vestibulare. Rotația de stimulare poate fi făcută în două sensuri, fie

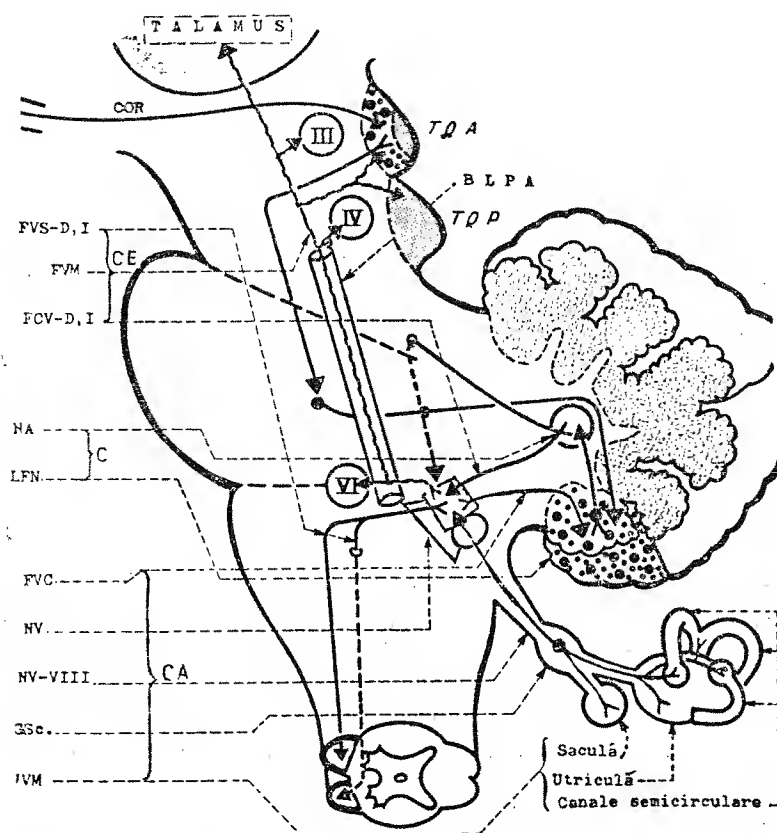


Fig. 500. Căile transmisiei vestibulare. CA, căi aferente. COR, căi optice reflexe. FVC, fascicul vestibular. GSc, ganglion Scarpa. NA, nucleii acoperișului. LFN, lob flocculo-nodular. TQA—TQP, tuberculi cvadrigemeni anteriori și posteriori. BLPA, bandelea longitudinală posterioară de asociație. III, nerv oculomotor comun. IV, nerv patelar. VI, nerv oculomotor extern. CE, căi eferente. FVS—D, I, fascicul vestibulo-spinal direct și încrucișat. FVM, fascicul vestibulo-mezencefalic. FCV—D, I, fascicul cerebello-vestibular direct și încrucișat (Bouret & Louis, 1971).

în raport cu ampula, prin deplasări ale lichidului în sens ampulofug sau ampulipet, fie în raport cu mișcările capului în ansamblu, prin rotația lui în sens orar sau antiorar. În acest caz, mișcările lichidului și ale pereților sunt în sensuri contrare în timpul fazei de accelerare și decelerare, iar, în plină rotație cu viteză constantă, lichidul și pereții se deplasează consensual și cu aceeași viteză.

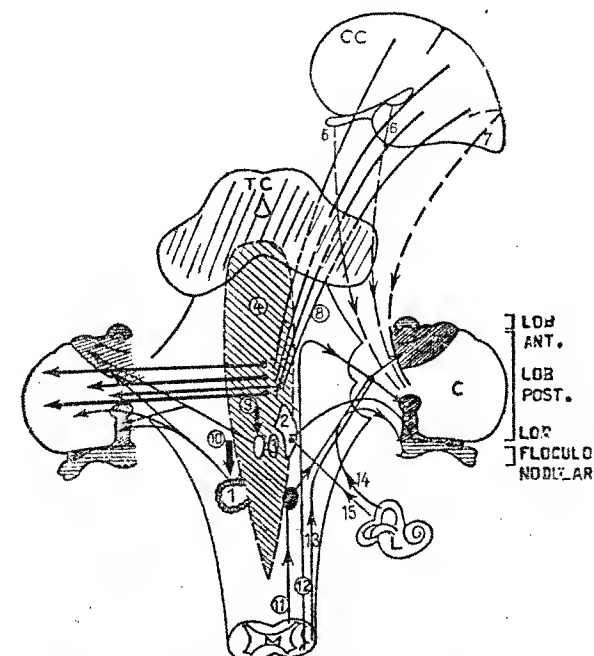


Fig. 501. Circuite neuronale implicate în reflectivitatea tonigenă posturală și de echilibru. CC, cortex cerebral. C, cerebel. L, labirint membranous. TC, trunchi cerebral. M, măduvă. 1, olivă bulbară. 2, nucleii vestibulari. 3, nucleii reticulari. 4, substanță reticulată. 5, căi olfacto-cerebeloase. 6, cale acustico-cerebeloasă. 7, cale optico-cerebeloasă. 8, cale cortico-ponto-cerebeloasă. 9, căi cortico-olivo-cerebeloase. 10, căi cortico-reticulo-cerebeloase. 11, căi de coordonare posterioară (releu în n. von Monakow). 12, fascicul Gowers. 13, fascicul Flechsig. 14, 15, căi vestibulare aferente (Lhermite & Mamo, 1973).

Informațiile privind mișcările de rotație ale lichidului endolimfatic sub forma unor variații de frecvență ale activității electrice spontane sunt obținute doar în timpul accelerării sau decelerării angulare. Astfel, frecvența descărcărilor spontane de repaus crește în cursul unei mișcări endolimfatice ampulopete, evidențiind o stare de excitație, în timp ce mișcarea ampulofugă determină, din contră, o scădere a frecvenței descărcărilor spontane, caracteristică stării de inhibiție, în cazul canalului semicircular orizontal; pentru canalul semicircular vertical, răspunsurile, din contră, sunt inverse, cu excitarea receptorilor la mișcarea ampulofugă și inhibarea lor la cea ampulopetă.

Comportarea receptorilor vestibulari în sensul descris explică, de altfel, posibilitatea obținerii unor informații foarte precise privind proiecția corpului în stare de repaus sau de mișcare în raport cu coordonatele spațiului.

Datorită variațiilor coerente ale activității spontane electrice de ambele părți, cu o creștere a acestora de o parte și o scădere concomitentă de partea opusă, centrii sunt informați asupra mișcărilor și sensului de rotație sau deplasare a capului.

Acțiunile căilor vestibulare asupra anumitor centri nervoși și, în particular, a celor responsabili pentru mișcarea membrilor și globilor oculari pot determina o serie de reacții din partea mușchilor ochilor, cefei, a membrilor și deplasări ale globilor oculari.

Ca regulă generală, impulsurile nervoase care provin de la un labirint tind să producă excitație, determinând o deviație lentă a membrilor și ochilor spre partea opusă. Deviațiile membrilor persistă pe toată durata stimulării labirintului, în timp ce ale globilor oculari sunt interceptate prin secuse rapide ale acestora spre poziția lor inițială.

Ansamblul de mișcări alternative ale ochilor, cu o fază de refixare rapidă intercalată cu o fază de fixare lentă, este cunoscut sub numele de „nistagmus”. Nistagmusul dispăre la continuarea rotației cu viteză constantă și reapare în sens invers, la oprirea bruscă a acesteia (decelare). Ca remarcă, în acest caz ar fi de reținut atât consensualitatea deviației rapide cu rotația în nistagmusul rotator, astfel că acesta „bate” pe partea stimulată, cât și direcția inversă a secuselor în raport cu sensul mișcării în cazul nistagmusului posterior.

În funcție de canalele semicirculare sau de gruparea acestora în cadrul stimulării, nistagmusul poate fi orizontal, vertical sau rotator.

Date fiind relațiile complexe ale căilor vestibulare cu diverși centri (cerebel, nucleii subcorticali, formațiune reticulată etc.), studiul „fiziologiei” nistagmusului se complică foarte mult; un rol important joacă la nivelul circuitelor neuronale prezența unor neuroni intercalari inhibitori, alături de existența unor mecanisme locale vestibulare (prezența unor fibre eferente) sau de la nivelul efectorilor musculaturii globulare (aparatură Golgi, buclă gamma etc.).

Cu toate dificultățile de interpretare, nistagmusul prezintă un deosebit interes privind obiectivarea activității labirintice, întrucât cel provocat prin rotație sau prin introducerea de apă rece în ureche face dovada unui veritabil test vestibular.

*Vestibulul (organele otolitice).* Formațiunile senzoriale maculare de la nivelul saculei și utriculei, ca receptori de întindere, sunt stimulate eficient prin accelerații rectilinii, ceea ce explică influența vectorilor gravitaționali asupra cupulei, otolitelor și cililor, prin efectele tracionale pe care aceștia le exercită. Strict legate de topografia lor anatomică, saculele sunt stimulate prin înclinarea laterală a capului, în timp ce utriculele sunt excitate, din contră, de înclinările anterioare sau posterioare ale acestuia.

Spre deosebire de informațiile ampulare ale canalelor semicirculare emise doar în momentul inițierii și opririi mișcării, cele provenite din organele otolitice sunt furnizate atât în cursul deplasării capului, cât și pe toată durata menținerii poziției.

Senzația mișcării este provocată prin modificarea frecvenței descărcărilor influxurilor nervoase, în sensul creșterii ei la excitare și scăderii acesteia la inhibiție, în repaus activitatea electrică spontană a fibrelor nervoase din ambele vestibule devenind stabilă.

Stimulul cel mai eficient care determină un ritm maxim de impulsuri în fibra nervoasă este cel care provoacă o depărtare a otolitelor de maculă; în timp ce apropierea (căderea) lor de maculă (direcția vectorului gravitațional în poziție normală) este însoțită, din contră, de o activitate minimală spontană.

Particularitățile consemnate privind modularea în frecvență a informației vestibulare, legată de variațiile poziționale și de vitezele de deplasare a capului, reflectă rolul deosebit de important al analizatorului vestibular în coordonarea activității posturale și de echilibru. În acest sens, aparatul vestibular oferă informații adecvate care permit, pe de o parte, o adaptare reflexă a poziției trunchiului și membrilor față de cea a capului și, pe de altă, menținerea atitudinii normale a capului și corpului cu ajutorul reflexelor de redresare statice și statokinetice, cu rol deosebit în stațiunea bipedă, echilibru și orientare a organismului față de coordonatele spațiale ale mediului său de viață.

## 20.8. ANALIZATORUL ACUSTIC

Rolul fiziologic al analizatorului acustic este acela de captare a undelor sonore din mediul ambiant, de a le recepționa și codifica în impulsuri nervoase, care, ajunse la scoarța cerebrală, vor crea senzația auditivă. În timp ce la animal senzația auditivă este legată de orientarea în spațiu, de semnalizarea hranei sau a pericolelor, la om senzația auditivă are o deosebită importanță pentru apariția limbajului articulat.

Analizatorul acustic ne informează asupra calităților sunetului (înălțime, intensitate, tonalitate), asupra direcției din care se propagă sau asupra distanței dintre subiect și sursa sonoră. Împreună cu analizatorii vestibulari, vizuali și cutanați, analizatorul acustic ia parte la menținerea echilibrului, la păstrarea poziției corpului și capului în spațiu.

Excitantul fiziologic al analizatorului auditiv este sunetul. Sunetele sunt vibrații ondulatorii transmise printr-un mediu elastic (aer) până la ureche, care le captează, le recepționează, le codifică în impuls nervos și le conduce spre cortexul auditiv — locul de formare a senzațiilor auditive.

Excitațiile sonore, pentru a putea fi percepute, trebuie să aibă o frecvență cuprinsă între 16—20 000 Hz și o intensitate de 1 decibel. Totalitatea sunetelor capabile să producă senzația de auz poartă numele de câmp auditiv, ale cărui limite se reduc după vârsta de 30—40 de ani.



Analizatorul auditiv este astfel construit, încât cuprinde o primă parte ce asigură transmiterea mecanică a vibrațiilor sonore în urechea externă, în urechea medie și mai puțin în cea internă. A doua parte a analizatorului este reprezentată de dispozitivul neuro-senzorial ce asigură transformarea mesajului sonor (mecanic) în potențial bioelectric. Ca la orice analizator, și aici întâlnim segmentul intermediar sau de conducere, constituit din nuclee și fibre nervoase ce asigură transmiterea impulsului sonor până la zona centrală corticală — corespunzătoare primei circumvoluțiuni temporale

#### 20.8.1. SISTEMUL DE CAPTARE ȘI TRANSMISIE

Sistemul de captare și transmisie include pavilionul urechii, conductul auditiv extern, timpanul, lanțul de oscioare, membrana ferestrei ovale, perilimfa.

*Pavilionul urechii* captează undele sonore, dirijându-le spre conductul auditiv extern și, de aici, spre timpan. Prin reflex auditivo-cefalogir, omul și animalul își orientează capul spre sursa sonoră, captând mai bine vibrațiile. Sunetele captate de către pavilion ajung în conductul auditiv extern — tubul fonic, care nu absoarbe undele sonore, ci le reflectă și le amplifică ușor, focalizându-le.

*Timpanul* este primul obstacol în calea undelor sonore, are o consistență elastică și funcționează ca membrana unui microfon sub presiune, încât integritatea sa anatomică constituie o condiție importantă pentru rolul său în transmisie. Timpanul are proprietatea de a vibra la orice fel de frecvență, adică este periodic. Această calitate a timpanului opusă rezonanței face ca orice undă să-l pună în vibrație, iar încetarea bruscă a sunetului să-l oprească vibrarea. Iată de ce perforațiile membranei timpanice afectează transmiterea sunetelor spre urechea medie și, de aici, spre cea internă. Timpanul va avea o vibrație perfectă atunci când se egalizează presiunea atmosferică pe cele două fețe ale sale, ceea ce se datorește comunicării urechii medii cu cavitățile mastoidiene dar și cu faringele, prin trompa lui Eustachio, în special în momentul deglutiției.

Oscilațiile timpanului produc unda mecanică sonoră care va fi preluată de lanțul de oscioare din urechea medie. Preluată de ciocan, unda ajunge apoi la nicovală și, de aici, la scăriță, ca apoi membrana ferestrei ovale să vibreze și să transmită perilimfei undele mecanice auditive. În funcție de intensitatea undei mecanice, ciocanul și scărița, prin mușchii ce le realizează mobilizarea, vor amplifica sau vor reduce intensitatea undei, deei urechea medie are funcția de a se acomoda față de intensitățile externe. Dacă excitantul auditiv depășește 80 dB, nucleei acustici bulbari conectează nucleul facialului, care va realiza pe cale reflexă contracția mușchiului scăriței. Prin acest proces se protejează receptorul auditiv, blocându-se lanțul de oscioare și reducând intensitatea sunetului. Acest răspuns reflex de contracție a mușchiului scăriței, ca și a mușchiului tensor al timpanului se realizează după o latență de 40 ms. Dacă mușchiul scăriței este hipoton sau dacă se secționează experimen-

tal la animalul expus în ambianță cu zgomote prea puternice, animalul va surzi.

Suprafața timpanului este de aproximativ 5,5 mm<sup>2</sup>, iar a ferestrei ovale de 3,2 mm<sup>2</sup>. Raportul dintre suprafața membranei timpanice și a ferestrei ovale este de 13/1, încât vibrația timpanului și mobilizarea basculantă a oscioarelor vor produce o presiune de 22 de ori mai mare la nivelul membranei ferestrei ovale și, deci, a lichidului din cohlee, față de fereastra timpanică. Dacă se limitează mișcările oscioarelor prin apariția aderențelor fibroase între ele, în cursul anumitor afecțiuni inflamatorii ale urechii medii, sau dacă apare sclerozarea membranei ferestrei ovale, se vor semnala alterări semnificative ale auzului. Aceeași reducere a acuității acustice poate apărea dacă lipsește timpanul sau lanțul de oscioare, când unda vibratorie se poate transmite direct prin aerul din urechica medie la membrana ferestrei ovale.

Toate formațiunile anatomice enumerate vor adapta amplitudinea stimulului sonor pentru o captare cât mai bună la nivelul receptorului din urechea internă. Transmiterea vibrațiilor sonore se poate realiza pe calea aerică deservită, sau pe cale directă, prin intermediul oaselor cutiei craniene. În cazul transmisiei aeriice, timpanul transformă vibrația sonoră în undă mecanică, a cărei intensitate o va modula lanțul de oscioare și apoi o va trimite prin fereastra ovală către urechea internă.

În transmiterea osoasă, mai puțin fidelă pentru calitățile sunetului, este absolut necesar contactul sursei sonore cu oasele craniului, în special cu mastoida sau osul frontal.

#### 20.8.2. SISTEMUL DE TRADUCERE

Sistemul de traducere este reprezentat de urechea internă, care conține atât aparatul acustic, cât și cel vestibular.

Aparatul acustic este reprezentat de cohlee sau melc. Cohleea este un tub conic, cu originea în vestibul, răsucit în jurul columelei de două ori și jumătate. Prezența la nivelul său a lamei osoase, a membranei bazilare și a membranei Reissner împarte cohleea în trei compartimente distincte:

- a) rampa vestibulară, ce comunică cu vestibulul;
- b) rampa timpanică, ce comunică cu urechea medie prin fereastra rotundă;
- c) rampa cohleară sau medie, prezentă între primele două și melcul osos.

*Rampa vestibulară* și cea *medie* sunt separate prin membrana vestibulară Reissner, iar *rampa timpanului* de cea *medie* prin membrana bazilară (fig. 502).

*Rampa timpanică* comunică cu cea *vestibulară* prin helieotremă, orificiu aflat la vârful melcului, ambele conținând un lichid asemănător la compoziție cu cel extracelular (bogat în Na<sup>+</sup>), în timp ce rampa medie conține un lichid asemănător lichidului intracelular (bogat în K<sup>+</sup>).

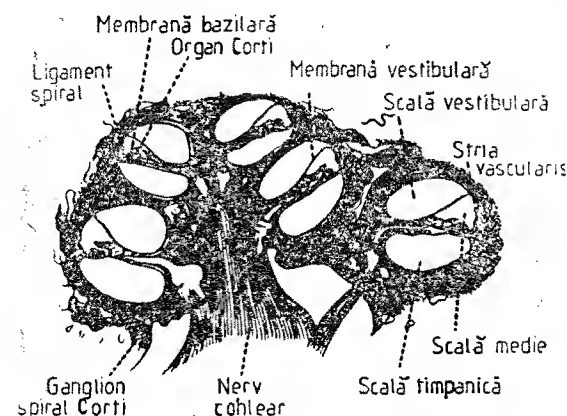


Fig. 502. Structura cochleei.

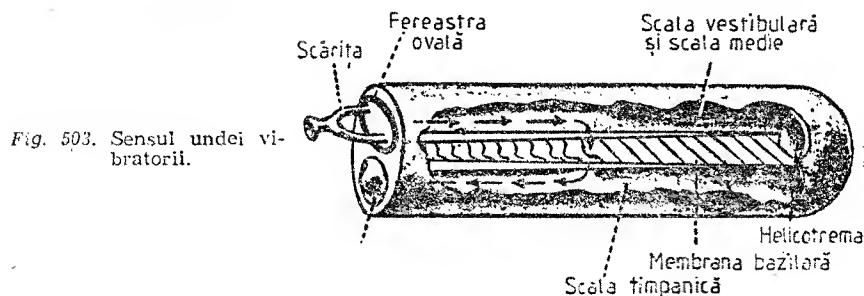


Fig. 503. Sensul unei vibrații.

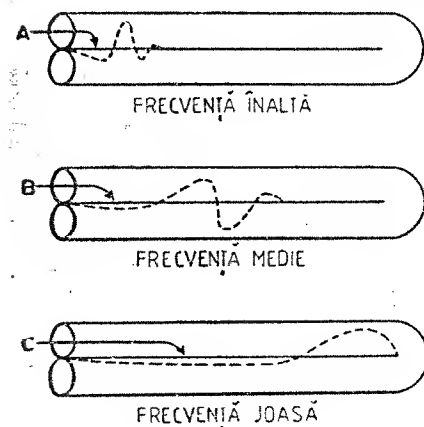


Fig. 504. Vibrarea membranei bazilare în funcție de frecvența sunetului.

Vibrația sonoră ajunge în rampa vestibulară prin fereastra ovală și, de aici, se propagă în rampa medie, crescând ușor presiunea lichidului și producând bombarea membranei ferestrei rotunde. Dacă mișcările scăriței sunt foarte slabe, lichidul din rampa vestibulară este împins prin helicotrema în cea timpanică, producând din nou o bombare către în afară a ferestrei rotunde (fig. 503).

În acest fel va avea loc și vibrația diferențiată a membranei bazilare în funcție de frecvența sunetului. Pentru frecvențele înalte, membrana bazilară va vibra la bază, iar pentru cele joase, la vârf. Frecvențele intermediare activează membrana bazilară între cele două extremități (fig. 504).

Celulele receptoare aflate pe această membrană vor fi și ele stimulate diferențiat, generând diverse impulsuri nervoase ce se vor transmite spre cortex.

**Organul Corti** reprezintă adevăratul organ receptor auditiv care transformă vibrațiile membranei bazilare în influx nervos. Se află dispus pe membrana bazilară în toată lungimea melcului și este format din celule receptoare și din celule de susținere cu diferite forme.

Celulele receptoare sunt aranjate într-un strat intern și altul extern, primul conținând doar un singur rând de celule, iar cel de-al doilea, 3—4 rânduri.

Celulele stratului intern se găsesc în număr de aproape 3 500, având un diametru de 12  $\mu\text{m}$ , iar cele externe, în număr aproximativ de 20 000, cu diametru doar de 8  $\mu\text{m}$ . În partea apicală, celulele receptoare auditive prezintă cili, care vin în contact pe toată lungimea organului Corti cu membrana tectoria, ce se prezintă ca o masă rigidă, gelatinoasă, în care se inclavează acești cili.

Celulele receptoare din organul Corti sunt mecanoreceptori ciliați, care vor transmite potențialul receptor dendritelor celulelor din ganglionul Corti, aranjate în spirală, la baza celulelor receptoare. Aceste dendrite transformă potențialul receptor în potențial generator, ce se va propaga pe calea segmentului intermediar auditiv până la zona centrală a cortexului temporal (fig. 505), în vederea formării senzației de auz.

Ramurile nervoase ce constituie nervul auditiv au și ele o organizare spațială, încât fibrele dintr-o anumită zonă a membranei bazilare ajung într-o anumită zonă a nucleilor cohleari din trunchi.

Înregistrând semnalele electrice din tracturile auditive și din receptori auditivi de pe cortex, s-a putut observa că anumite frecvențe sonore activează anumiți neuroni corticali.

Frecvențele joase sunt, probabil, mai bine discriminate, pentru că distrugerea jumătății apicale a cochleei, unde se află membrana bazilară, impresionată de frecvențe joase, va duce la detectarea normală a sunetelor, dar frecvențele joase vor fi mult mai puțin deosebite de cele înalte. Când amplitudinea vibrațiilor membranei bazilare este mai mare, celulele receptoare auditive vor fi mai puternic activate și vor produce excitații cu ritm mai crescut în terminațiile dendritice de la baza lor, după cum poate să apară și sumarea spațială a impulsurilor. Când mem-

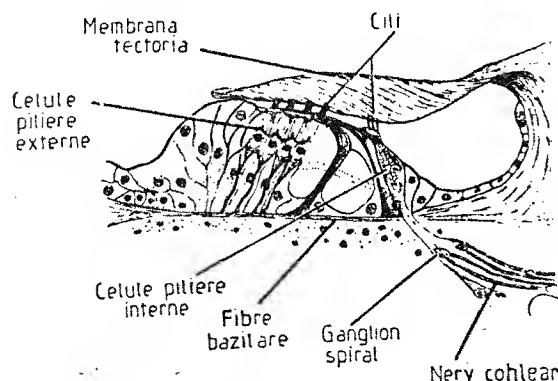


Fig. 505. Organul Corti.

brana bazilară bombează spre rampa vestibulară, celulele auditive se deplasează și numărul potențialelor de acțiune din nervii acustici va crește.

Când membrana bazilară are mișcare inversă, celulele receptoare sunt hiperpolarizate și, ca urmare, se reduc potențialele de acțiune din fibrele acustice.

Rampa medie conține endolimfă, spre deosebire de cea vestibulară și de cea timpanică, care conțin perilimfă și care comunică cu spațiul subarahnoidian al creierului în special la copiii mici, încât perilimfa are compoziția identică cu a lichidului cefalorahidian.

Endolimfa este total deosebită de perilimfă, fiind (probabil) secretată de stria vascularis, aparținând pereților rampei medii. Endolimfa conține mari cantități de  $K^+$  și foarte puțin  $Na^+$ , exact invers ca perilimfa. Între endolimfă și perilimfă există permanent un potențial electric de 80 mV, cu pozitivitatea în interiorul rampei medii și cu negativitatea în afara ei. Este vorba de potențialul endocohlear menținut prin secreția permanentă în endolimfă a  $K^+$  de către stria vascularis.

#### 20.8.3. SISTEMUL DE CONDUCERE

Celulele receptoare auditive vor transmite diferențiat impulsul auditiv, după cum sunt aranjate în stratul intern sau în cel extern. Cele interne transmit separat impulsul către o fibră senzitivă, iar cele externe, în ansamblu, sunt conectate cu o fibră senzitivă, încât se explică de ce majoritatea fibrelor nervului acustic primesc informații în special de la celulele receptoare interne.

Neuronii ganglionului Corti, constituind protoneuronul căii acustice, sunt bipolari, dendritele lor înconjurând celulele receptoare din organul Corti, iar axonii, prin unire, formează ramura acustică a perechii a VIII-a de nervi cranieni. Pe această cale, mesajul sonor ajunge la deutoneuronul căii acustice, reprezentat de nucleul cohlear ventral bulbar, de unde vor pleca fibre în două direcții:

— unele fibre formează corpul trapezoid și vor ajunge în oliva pontină homolaterală (1/3 din fibre) și la cea heterolaterală (2/3 din fibre). O parte din aceste fibre, fără sinapsă, pătrund în lemniscul lateral, urcând spre corpul geniculat median din metatalamus, dar trimițând și colaterale de releu spre tuberculii cvadrigemeni inferiori. Corpul geniculat median reprezintă al treilea neuron al căii acustice, după care fibrele se proiectează în prima circumvoluție temporală;

— alte fibre, după sinapsă în nucleul acustic ventral, ajung în cel dorsal, după care, sub numele de striuri acustice, vor urca homolateral, făcând releu cu diferiți nuclei ai formațiunii reticulate mezencefalo-diencefalice (contribuind, astfel, și la procesul de trezire corticală) sau, cu fibrele descendente ale formațiunii reticulate, ajung la motoneuronii medulari.

De la calea acustică pornesc colaterale și spre cerebel, fie direct din nucleii auditivi, din coliculi cvadrigemeni inferiori, de la substanța reticulată a trunchiului sau chiar de la cortexul auditiv, încât, în cazul unui zgomot neprevăzut, brusc, se poate activa și vermisul cerebelos. În funcție de frecvența sunetului, se vor activa diverse zone ale nucleilor cohleari. Astfel, în nucleul cohlear dorsal, frecvențele înalte sunt reprezentate pe linia mediană, iar cele joase în părțile laterale, orientare spațială care se întâlnește și în cortexul auditiv. În drumul lor spre cortex, fibrele căii acustice trimit colaterale și nucleilor nervilor cranieni VI și VII.

#### 20.8.4. SEGMENTUL CENTRAL

Proiectarea căilor auditive se face în special în cortexul temporal — girusul temporal superior, mai puțin în cortexul insular și chiar în părțile laterale ale operculului parietal, încât cortexul auditiv este reprezentat de ariile 41, 42 și 22 Brodmann (fig. 506).

Aria auditivă primară este excitată direct prin proiecțiile din corpul geniculat median, iar ariile auditive de asociație primesc impulsul de la ariile primare și de la proiecțiile talamice — corpul geniculat median.

Aria temporală superioară răspunde diferențiat la frecvențele sonore. S-a putut observa la maimuță că zona posterioară a girusului temporal superior răspunde la frecvențe înalte, în timp ce zona sa anterioară răspunde la frecvențe joase.

Neuronii cortexului auditiv de asociație nu răspund la toate frecvențele sonore; ele având posibilitatea să aprecieze frecvența sunetelor cu informațiile din alte zone senzoriale corticale; aria auditivă de asociație din lobul parietal asociază informația auditivă cu cea somestezică.

Dacă se distruge complet și bilateral cortexul auditiv, animalul detectează sunetele și are o reacție la acestea, dar nu mai poate discrimina înălțimea, frecvența și natura lor. Cortexul auditiv are, de asemenea, un rol deosebit în diferențierea tonală a sunetelor.

Dacă la om se distruge ariile de asociație auditive, în timp ce aria primară se păstrează, va exista posibilitatea diferențierii tonalității sunetelor.

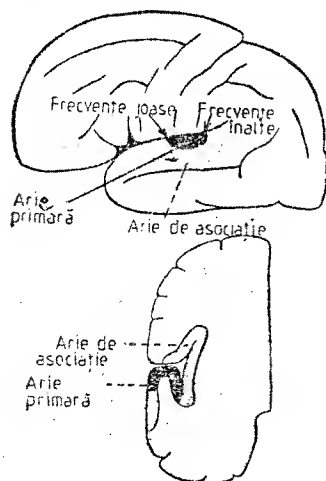


Fig. 506. Proiecția corticală a sensibilității auditive.

pentru foarte puțin timp și neuronii nucleului olivar superior ipsilateral (fracțiuni de milisecunde).

*Detectarea direcției sunetului* se realizează la nivelul nucleilor olivari superiori, dar se perfectează în cortexul auditiv, care va „indica” direcția sunetului în funcție de zona care este excitată maximal.

Scoarța cerebrală auditivă trimite eferențe spre cohlee, trecând prin nucleul olivar superior până la organul Corti (fibre retrograde). Aceste fibre cortico-cochleare sunt inhibitoare. Stimularea directă a unor puncte din nucleii olivari va inhiba arii corespunzătoare ale organului Corti, reducându-i sensibilitatea cu 15—20 dB. Subiectul își poate îndrepta atenția spre un sunet cu o anumită calitate acustică, în timp ce le respinge pe cele cu o altă calitate; este exemplul unui instrumentist care face parte dintr-o orchestră simfonică și care rămâne atent doar la anumite sunete muzicale, iar pe altele nici nu le aude.

#### 20.8.5. CARACTERISTICILE EXCITANTULUI SONOR

Pentru ca urechea omului să deosebească sunetele între ele, apreciază *intensitatea*, *timbrul* și *tonalitatea* lor. Cu cât amplitudinea vibrațiilor este mai mare, cu atât intensitatea sunetului crește. Intensitatea sunetului (presiunea sonoră) depinde și de mediul prin care acesta se transmite. Astfel, viteza de transmitere a sunetelor prin aer este de 340 m/s, în timp ce mediile mai dense (medii lichide, solide) transmit sunetul cu o viteză mult mai mare. Undele sonore se propagă longitudinal și pot fi reflectate când întâlnesc un mediu extrem de dens, realizând ecoul.

tului și se vor interpreta simplist calitățile acestuia, dar nu se va putea înțelege semnificația sunetului, cum ar fi semnificația cuvântului rostit.

Distrugerea bilaterală a cortexului auditiv nu permite aprecierea direcției din care vine sunetul. Direcția sunetului se poate aprecia datorită diferenței de timp cu care ajunge sunetul la o ureche față de cealaltă, cât și a diferenței de intensitate a sunetului în cele două urechi aflate la distanță inegală de sursa sonoră. Mișcările de rotație a capului ajută, de asemenea, la analiza vizuală spațială și la verificarea direcției din care vine sunetul.

În momentul în care un sunet parcurge conductul auditiv extern și ajunge la elementele receptoare din urechea internă, va realiza un potențial de acțiune ce se va transmite neuronilor din zona mediană a nucleului olivar superior controlateral, dar, în același timp, va inhiba

*Tonul* sunetelor reprezintă numărul de vibrații pe secundă, exprimându-se în cicli/s sau în Hz. Tonul definește și înălțimea sunetului.

*Timbrul* caracterizează totalul armonicele supraadăugate sunetului de fond, permițând deosebirea între două sunete de aceeași tonalitate și intensitate. Permite aprecierea materialului din care este confecționat obiectul emițător, făcându-se deosebirea ca nuanță a două sau mai multe sunete emise de instrumente diferite, cu aceeași tonalitate și intensitate. Un sunet, din punct de vedere al timbrului, poate fi grav sau înalt, după cum armonicele sunt în număr mai mare sau mai mic.

*Pragul auditivei*: valoarea cea mai mică a intensității unui sunet care se percepe de către ureche poartă numele de prag de audire, sau prag sonor. Acesta variază în funcție de capacitatea individuală de percepție și de antrenamentul persoanei respective. Urechea umană percepe cel mai bine sunetele a căror tonalitate este cuprinsă între 1 024—4 096 Hz, cu sensibilitate maximă pentru sunetul cu frecvența de 2 048 Hz. Cu cât intensitatea sunetului crește, cu atât sunetul se va percepe mai intens. Domeniul vorbirii cuprinde sunete între 2 000—4 000 Hz. Percepția nivelului de intensitate (presiune sonoră) se exprimă, din punct de vedere cantitativ, în „foni” sau „soni”. Pentru o persoană adultă cu auzul bun, pragul auditiv mediu se situează la 4 foni. Dacă va crește prea mult intensitatea unui sunet, apare senzația de durere, corespunzătoare la 130 de foni.

Sunetele prea intense pot produce la nivelul analizatorului auditiv serioase leziuni, care pot duce, în ultimă instanță, la pierderea auzului (surditate). Dacă locul de muncă impune totuși un mediu cu sunete prea intense, se vor folosi antifoane, pentru a proteja urechea.

*Frecvența* este un parametru important al sunetului. Adultul sănătos percepe frecvențe între 16—20 000 Hz, cele superioare acestor valori reprezentând ultrasunetele, iar cele sub 16 Hz — infrasunetele. Ambele categorii nu sunt percepute de urechea umană. Persoanele în vârstă au câmpul auditiv mai redus, percepend sunete cuprinse doar între 50—8 000 Hz.

Pragul auzului se determină corect prin audiometrie, folosind audiometre radioelectrice. Percepția frecvenței unor sunete se bazează pe date subiective, persoanele investigate recunoscând frecvențe variabile exprimate în Hz, omul și animalele superioare putând percepe și o diferență de frecvență de 0,3 Hz. Bolnavii surzi au pragul de auz ridicat, adică pentru a auzi au nevoie de o intensitate sonoră mai ridicată, comparativ cu persoana ce aude normal (fig. 507).

Din punct de vedere al intensității sunetului, trebuie urmărit doi parametri, și anume: pragul auditiv și pragul senzației.

*Pragul auditiv* este intensitatea minimă a unui sunet pentru a produce senzația de auz. Cel mai slab sunet perceput de urechea umană este dat de o vibrație de presiune de aproximativ 1/20 000 barii (barie — unitate de presiune egală cu o milionime de atmosferă sau cu o dină/cm<sup>2</sup> sau cu o forță de 1/12 000 dine/cm<sup>2</sup>).

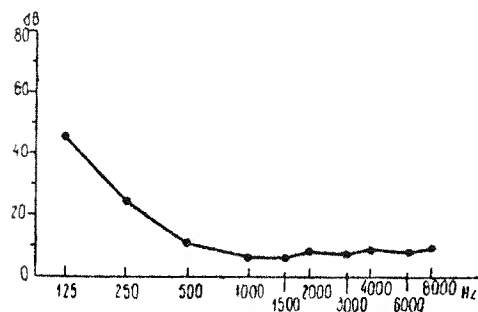


Fig. 507. Audiograma normală.

Acest sunet ar fi de aproximativ 3 000 cicl/s. Pragul auditiv variază în funcție de frecvența vibrației, crescând pe măsură ce frecvența undelor sonore se apropie de limita inferioară (10 Hz) și de cea superioară (20 000 Hz). Deci, ca un sunet să poată fi perceput, trebuie să aibă o intensitate de 100 de bari pentru frecvența maximă de 20 000 Hz.

În practică, măsurarea intensității sunetelor se realizează cu ajutorul unei unități numite bel — după numele inventatorului telefonului, Graham Bell. A 10-a parte din bel se numește decibel (dB). Belul este o valoare arbitrară, reprezentând logaritmul raportului dintre intensitatea sunetului studiat și cea a unui sunet standard. Intensitatea standard o alege exploratorul, fiind cea mai mică intensitate a unui sunet perceput într-o cameră perfect izolată fonic.

Pragul auditiv măsurat în decibeli este zero, știind că urechea omului percepe sunete cu intensitatea între 0 și 140 dB. Vocea șoptită are 20 dB, în conversație 80 dB, iar zgomotul unui motor de avion are intensitatea de 120 dB. Sunetele ce au intensitatea peste 140 dB alterează organul Corti.

Pragul senzației reprezintă intensitatea sunetului la care senzația auditivă este înlocuită printr-o senzație tactilă sau de presiune. În acest fel, frecvențele joase sunt mai mult simțite decât auzite, pentru că sunt percepute și de către receptorii de presiune și de către organul Corti. Pragul maxim al senzației este cuprins între 250—1 000 Hz și cel minim spre 20 000 Hz.

#### 20.8.6. ROLUL URECHII MEDII

Datorită prezenței timpanului și a oscioarelor, ce realizează un ansamblu mecanic complex, urechea medie are posibilitatea să nu modifice frecvența și sensul sunetului, nepermițând pierderea energiei undelor sonore. Datorită sistemului timpan-oscioare, se realizează modificarea energiei sonore incidente prin fenomene mecanice, la nivelul lanțului oscilar, în sensul diminuării sau amplificării sale, cu participarea contracției mușchilor scăriței sau ciocănașului. Mușchiul ciocănașului este tensor al timpanului, prezentând o sensibilitate deosebită la oscilațiile aces-

tuia. Vibrația membranei timpanice realizează excitarea receptorilor fusali ai mușchiului ciocănașului care, pe cale reflexă trigeminală, vor limita oscilația membranei timpanice. Mușchiul scăriței, innervat de facial, limitează deplasarea acesteia.

Când excitația sonoră este prea intensă pentru urechea internă, prin nervul acustic se transmit influxuri excitatoare către punte pentru nucleul facialului, care va realiza, prin contracția mușchiului scăriței, diminuarea intensității sonore. Acest reflex se declanșează atunci când sunetul depășește 80 dB, constituind un mijloc de protecție a urechii interne și a formațiunilor auditive centrale. Raportul dintre suprafața activă a timpanului și cea a ferestrei rotunde este foarte mare (17/1), încât și amplificarea sonoră este explicabilă.

#### 20.8.7. ROLUL URECHII INTERNE

Energia sonoră preluată de scăriță este transmisă, prin intermediul ferestrei ovale, perilimfei din rampa vestibulară. Lichidele fiind incompresibile, deviația scăriței spre urechea internă, în mișcarea sa de dutevino, produce bombarea membranei ferestrei rotunde în sens invers, deoarece, prin helicotrema, vibrația va fi apoi transmisă și perilimfei din rampa timpanică. S-a observat, de asemenea, că unda sonoră se amplifică progresiv, pe măsură ce se îndepărtează de fereastra ovală.

Pentru sunetele înalte, unda sonoră va avea amplitudinea maximă în regiunea bazei melcului membranos, iar pentru sunetele joase, în zona vârfului acestuia.

Undele sonore ajunse în perilimfă vor pune în vibrație membrana bazilară, iar ciliile celulelor senzoriale auditive vor suferi comprimări sau întinderi, în funcție de amplitudinea și frecvența undelor sonore propagate prin perilimfă. În cazul ajungerii succesive a sunetelor în urechea medie, scărița, fiind solicitată permanent, va favoriza apariția unei serii

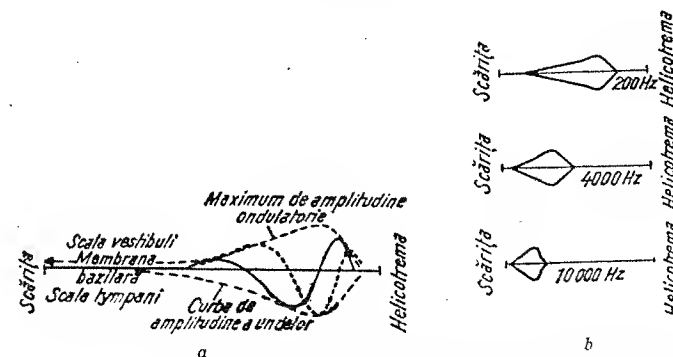


Fig. 508 a: Vibrarea maximă a membranei bazilare la diferite frecvențe sonore. b: Progresia unei sonore în canalul endolimfatic.

de unde ce va pune în vibrație întreg tubul endolimfatic (rampa vestibulară, rampa medie, rampa timpanică). Aceste unde care apar se numesc „unde migratoare”. Rigiditatea membranei bazilare scade de la bază către helicotrema, fiind și mai lată spre vârful melcului membranos, încât amplitudinea oscilațiilor în această zonă este mai mare decât la bază. Spre vârful melcului, unda de propagare va avea un maximum ondulatoriu, ce se va manifesta în diverse puncte ale membranei bazilare, în funcție de frecvența sunetului (sonorizarea cu frecvență joasă va avea un maximum ondulator spre vârful nucleului) (fig. 508).

Celulele senzoriale vor fi excitate în zona de maximum ondulatoriu a membranei bazilare, încât se înțelege de ce fiecare frecvență va excita alte celule senzoriale.

#### 20.8.8. ROLUL SISTEMULUI DE CONDUCERE

Procesul prin care energia fizică, reprezentată prin undele sonore, este transformată în influx nervos de către dendritele neuronilor ce alcătuiesc organul Corti, este mai puțin cunoscut.

Variațiile de potențial electric care iau naștere în nervul cohlear în timpul stimulării receptorului de către undele sonore se numesc potențiale microfonice cohleare.

Unii cercetători admit că în cohlee ar avea loc o „analiză” a sunelelor conform teoriei piezoelectrice, după care, vibrația unei fibre din membrana bazilară ar exercita o serie de presiuni și depresiuni mecanice asupra celulelor corespunzătoare, care le-ar transforma în energie electrică. Fenomenul s-ar asemana cu producerea unui potențial piezoelectric consecutiv manifestării unei presiuni mecanice pe un cristal de cuarț.

În nervul acustic se nasc potențiale microfonice, care s-ar datora modificărilor sincrone ale câmpurilor electrostatice cohleare, ca urmare a variației permeabilității membranei celulare receptoare față de ionii monovalenți în momentul comprimării cililor, ce ar produce schimbări în structura moleculară a unităților labile ale membranelor și, deci, modificarea permeabilității pentru ionii de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ .

Potențialul receptor sau microfonic determină eliberarea mediatorului chimic la nivelul sinapsei dintre polul bazal al celulei și dendritele primului neuron al căii acustice (ganglionul Corti), care va realiza potențialele de acțiune ce se vor transmite separat prin fibrele nervului acustic, în funcție de celulele receptoare active.

Fiecare fibră a nervului acustic provine dintr-un domeniu strict delimitat al cohleei, de la o singură celulă ciliată internă sau de la cele 3—4 celule ciliate externe corespunzătoare.

Cohleea este sensibilă la diverse frecvențe în diferitele sale zone, așa că fiecare fibră nervoasă poate fi maxim excitată de către o anumită frecvență.

Dacă sunetul conține frecvențe diferite, sunt excitate mai multe grupuri de fibre nervoase, iar atunci când conține o singură frecvență, doar

anumite fibre vor conduce potențial microfonic spre etajele superioare. Dacă sunetul are o frecvență foarte mare, pot fi recrutate și fibrele nervoase vecine celei ce conduce frecvența corespunzătoare; este, deci, o excitare simultană a mai multor grupe de fibre nervoase.

Producerea influxului nervos se bazează pe două legi, și anume:

— legea „totul sau nimic”, conform căreia influxul nervos apare la un anumit prag de excitație și nu variază în amplitudine sau durată, indiferent dacă crește intensitatea excitantului;

— legea „perioadei refractare”, după care influxul nervos este urmat de o perioadă refractară de  $1/1\,000$  s. Înseamnă că până la frecvența de  $1\,000$  Hz există un răspuns automat al unor fibre specializate pentru frecvențele respective, iar peste această frecvență transmisia se face global, încât la nivelul scoarței cerebrale sunetul va fi înregistrat cu toate caracteristicile sale.

Procesul de integrare auditivă și de integrare a limbajului se realizează cu intervenția mai multor mecanisme neuro-fiziologice, printre care amintim: atenția, memorizarea, condiționarea, obișnuința.

Dacă cohleea recunoaște caracterul stimulului sonor, scoarța cerebrală diferențiază sunetele, presupunând o condiționare anterioară și o memorizare separată a acestora.

Integrarea auditivă de la nivelul cortexului va permite obținerea calității de simbol a mesajului sonor, care va deveni o noțiune abstractă și va putea fi estimat prin cuvânt. Acest proces este specific omului, care va înțelege o multitudine de mesaje sonore simbolice (cuvinte) ce vor compune limbajul. Cu ajutorul analizatorului auditiv, omul își perfecționează limbajul în mod continuu pe parcursul întregii sale vieți, bineînțeles cu participarea și a altor procese complexe intelectuale.

Orientarea corectă acustică în spațiu se realizează numai în cazul unui auz integrat bilateral, mai ales că audiția biauriculară creează și un confort superior față de cea monoauriculară. În audiția biauriculară, scade pragul de intensitate sonoră, iar localizarea sursei sonore se realizează și prin mișcările capului.

#### 20.8.9. ADAPTAREA ȘI OBOSEALA AUZULUI

Cu cât un sunet va acționa asupra urechii umane cu o anumită intensitate și o anumită durată, cu atât sensibilitatea urechii se va reduce, după cum are și posibilitatea să crească, în condițiile unui microclimat lipsit de excitații sonore. Este vorba de o adaptare a sensibilității acustice la diferite ambianțe sonore. Dacă excitantul sonor are o intensitate și o durată oboșitoare, apar modificări degenerative la nivelul organului Corti și al neuronilor din ganglionul Corti, care vor duce la scăderea auzului sau la surditate. Excitarea sonoră îndelungată realizează modificări psiho-afective, stare generală alterată, modificări de excitabilitate a sistemului nervos vegetativ și a celui neuro-muscular, după cum cercetări mai recente au pus în evidență reducerea acuității vizuale cu peste



20% la persoanele ce lucrează timp îndelungat în condiții de zgomot obositor.

**Surditatea** este o înfîrmitate gravă, producând pierderea completă sau parțială a auzului.

După locul afectării funcției analizatorului acustic, se deosebesc mai multe tipuri de surditate:

— surditatea de transmisie, când este afectată urechca medie sau conductul auditiv extern;

— surditatea de percepție, când apar leziuni la nivelul urechii interne sau al căii nervoase acustice;

— surditatea mixtă, când sunt afectate atât dispozitivele de transmisie, cât și cele de percepție.

La copil, surditatea are mari implicații pentru dezvoltarea psihică ulterioară și, bineînțeles, pentru vorbire. Surditatea de percepție ereditară reprezintă 20—30% din surditatea copiilor. Cea câștigată se poate datoră traumatismului obstetrical cu anoxia organului Corti, ca și în cazul icterului nuclear din incompatibilitatea de Rh.

Meningitele pot crea 4—9% din surditate la copil, la fel ca și infecția cu anumite virusuri neurotrope (oreion).

Există, de asemenea, și medicamente care afectează grav și ireversibil auzul, cum ar fi unele antibiotice, ca streptomycină, neomicina, kanamicina — ceea ce impune mare prudență în utilizarea lor în special la copii.

Surditatea de transmisie la copil apare, de obicei, unilateral, prin afecțiuni acute ale conductului auditiv extern sau inflamații ale urechii medii, cât și în cazul unor malformații ale urechii externe sau mijlocii.

Toți copiii surzi vor fi protezați — proteza auditivă fiind un amplificator care are drept scop restaurarea funcției auditive cât mai apropiată de cea normală. După explorarea corectă și completă a auzului, se va proteza urechca cea mai bună; la ora actuală, se experimentează implantarea unor electrozi direct în rampa timpanică, iar prin intermediul lichidelor cochleare să se poată stimula fibrele nervului acustic, specific pentru fiecare bandă sonoră.

Există și situații în care bolnavul percepe o serie de sunete (acufene) fără ca acestea să fie determinate de excitanți sonori reali, fenomen care apare în unele afecțiuni ce irită dispozitivul auditiv receptor, calea de transmisie sau segmentul său central.

## 20.9. ANALIZATORUL VIZUAL

Vederea reprezintă un proces complex de reflectare obiectivă a lumii, cu participarea unor formațiuni nervoase extrem de specializate.

Dacă la naștere vederea se realizează total imperfect, cu participarea unor elemente funcționale „primitive”, postnatal acestea se perfecțiază morfologic și funcțional, permițând funcționarea întregului sistem

implicat în vedere cu maximum de capacitate. În jurul vârstei de 6 ani se consideră că dispozitivul vizual este aproape perfect, după care, cu înaintarea în vârstă, capacitatea vizuală se reduce. Este cel mai perfecționat analizator, cel care menține starca de veghe a scoarței cerebrale într-o măsură mult mai mare decât restul analizatorilor.

### 20.9.1. PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE

Pentru ca retina să primească radiațiile luminoase în bune condiții și să se poată realiza imaginea obiectelor pe retină, este necesară transparența perfectă a corneei, cristalinului, umorii apoase și corpului vitros.

Din punct de vedere optic, corneea prezintă o zonă centrală ușor deplasată în jos și intern, cu un diametru de 3—4 mm, cu proprietăți optice mai bune decât zona periferică. Razele luminoase ce ajung pe corneă vor fi reflectate și refractate.

**Corneea** joacă rolul unei lentile convergente, constituind elementul principal al dioptrului ochiului, știind că pentru fața sa anterioară refracția corespunde la 47 de dioptrii și la —5 dioptrii pentru fața posterioară, încât rezultanta refracției corneene este de 42 de dioptrii. Corneea prezintă un astigmatism fiziologic de 0,75 dioptrii.

Pentru tot spectrul vizibil, corneea este transparentă și transmite lungimi de undă cuprinse între 300 nm (ultraviolett) și 2 500 nm (infraroșu).

Transparența corneei apare abia în luna a IV-a a vieții fetale și devine maximă spre sfârșitul lunii a VI-a. După moarte, corneea își pierde transparența, motiv pentru care se prelevează în primele 7 ore post-mortem, în vederea transplantării.

Transparența este influențată de hidratarea corneei, conținutul în apă fiind de peste 78%; în hiperhidratare, corneea devine opacă.

Sensibilitatea tactilă termică și dureroasă a corneei este deosebit de mare, pragul său de sensibilitate descrescând din zona centrală spre periferie.

De la nivelul corneei pleacă o serie de reflexe, printre care reflexul corneo-palpebral (reflexul de clipire), reflexul iridoconstrictor, reflexul de lacrimare, diverse reflexe vasodilatatoare.

În corneă lipsesc vasele sanguine și limfatice, iar nutriția se realizează prin imbibitiie din secreția lacrimală și, în special, din umoarea apoasă, care, având  $\text{Na}^+$  în concentrație mare, atrage apa din corneă.

Secționarea nervului V la iepure produce keratită (Magedie, 1922), probabil distrugându-se fibrele nervoase trofice pentru corneă, cât și imposibilitatea efectuării corecte a clipirii, apărând uscarea și ulcerarea corneei prin lipsa secreției lacrimale.

**Cristalinul** este o lentilă biconvexă, transparentă, învelită într-o capsulă numită cristaloidă. Masa transparentă a cristalinului conține atât fibre, cât și o substanță amorfă interfibrilară.

Cristaloïda anterioară, în contact cu umoarea apoasă, are o grosime de 10—15  $\mu\text{m}$ , în timp ce cristaloïda posterioară, în raport cu corpul vitros, are grosimea doar de 5—7  $\mu\text{m}$ , fiind foarte elastică și amorfă.

Fibrele cristalinului sunt aranjate concentric, iar diametrul unei fibre nu depășește 10—15  $\mu\text{m}$  și grosimea de 3—5  $\mu\text{m}$ . În centrul cristalinului se găsesc cele mai vechi fibre, constituind „nucleul embrionar”, învelite într-un strat mai periferic — „nucleul fetal”.

La nou-născut, cristalinul are o formă globuloasă și, pe măsura avansării în vârstă, crește în volum, adăugându-se noi straturi de fibre, devenind mult mai dens la centru față de periferie. Cristalinul nu conține vase sanguine și limfatice, hrănindu-se tot din umoarea apoasă și din corpul vitros prin imbibitie.

Procesul de creștere a cristalinului se continuă toată viața, iar celulele mai vechi nu se elimină și formează un nucleu dens și dur în centrul cristalinului. Conține cel mult 65% apă (50% liberă și 13% legată), fapt ce-i conferă un indice de refracție ridicat față de umoarea apoasă; deshidratarea cristalinului la bătrâni produce presbiția, iar la diabetici hiperglicemia realizează miopie, prin hiperhidratarea acestuia.

În situația în care erește presiunea osmotică a umorii apoase sau a vitrosului, apa din cristalin este atrasă către aceste medii, realizând deshidratarea sa și hipermetropie.

Cristalinul conține în fibrele sale cantități mari de  $\text{K}^+$ , a cărui concentrație scade cu vârsta, spre deosebire de  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$ , care se acumulează ca și ionii de calciu.

Cristalinul conține și mari cantități de proteine, reprezentând 35% din greutatea sa, ce se găsesc sub formă de *alfa-cristalină* — prezentă în special în straturile externe, și *beta-cristalină* — prezentă mai mult în straturile interne.

Nucleul cristalinului conține un albuminoid insolubil și mici cantități de *gamma-cristalină*, alături de nucleoproteine.

Substanța interfibrilară este constituită în special din mucoproteine — cu rol de ciment, în vederea menținerii proprietăților optice ale lentilei; prin elasticitatea acesteia, în cursul procesului de acomodare se modifică curbura cristalinului. Cu vârsta, cristalinul pierde apă, crescând concentrația albuminoidului insolubil și tendința la precipitarea cisteinei în cistină.

Membrana cristalinului conține fosfolipide, ce-i conferă permeabilitate, conținutul în colesterol crescând cu vârsta.

Energia necesară acomodării, sintezei și degradării proteice, menținerii transparenței și a schimburilor ionice este furnizată de metabolismul glucidelor.

Cristalinul utilizează 0,2 mg glucoză/g/h, dar nu utilizează glicogenul ce nu poate traversa capsula. Glicoliza se realizează pe cale anaerobă. Capsula cristalinului prezintă o permeabilitate selectivă, în funcție de mărimea moleculară a substanței respective, deoarece prin microscopia electronică nu s-au pus în evidență pori la nivelul capsulei cristalinului. Traversarea capsulei de către diferite substanțe organice și anorganice nu

se face prin simplă difuziune, ci cu consum energetic, ca rezultat al activității metabolice a stratului epitelial.

Transparența capsulei și a cristalinului depinde de starea fizico-chimică a proteinelor constitutive și de proprietățile mediului lichid din jurul lentilei.

Variațiile osmolarității umorii apoase sau a vitrosului vor atrage și variații de hidratare a cristalinului, cu modificarea complexelor proteice, pierderea transparenței și a elasticității sale.

Din cristalin s-au izolat o serie de vitamine, printre care vitaminele A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C și PP, cât și enzime glicolitice și lipolitice. Acidul ascorbic prezintă o concentrație crescută la tineri, în special în cortexul cristalinului, lipsind în nucleu. Greutatea cristalinului crește cu vârsta, fiind la naștere doar de 65 mg, iar la 60 de ani, de 220 mg.

#### 20.9.1.1. Zona receptoare a analizatorului vizual

Elementele receptoare ale analizatorului vizual se găsesc pe retină, fiind îndreptate spre excitantul luminos, datorită motilității globilor oculari, asigurată de musculatura lor extrinsecă.

Zona receptoare a analizatorului vizual este reprezentată în special de maculă și *fovea centralis*, ce furnizează date despre vederea clară. *Ora serrata* delimitează zona vizuală a retinei de cea nevizuală, la nivelul căreia nu se găsesc elemente receptoare pentru lumină decât în proporție extrem de redusă. *Fovea centralis* este prezentă la nivelul *maculei lutee*, de culoare galbenă la om și maimuță, maculă ce nu depășește 1,7—1,9 mm și care se află exact pe axul ochiului, în afara papilei nervului optic; papila nu conține elemente fotosensibile.

Dintre straturile constitutive ale retinei, un rol deosebit pentru vedere îl prezintă epitelul pigmentar și celulele fotoreceptoare.

*Epiteliul pigmentar* conține un strat de celule cu pigment mai abundent în zona foveei centralis decât la periferia retinei. Celulele acestui epiteliu se reinnoiesc continuu, prin migrare și nu prin mitoze. Mitochondriile și lizozomii sunt bine reprezentanți în aceste celule, ca și incluziunile de lipofuscină, care constituie, ca și în alte țesuturi, un produs de degradare — mai frecvent cu vârsta. Prezența în zona apicală a ribozomilor și reticulului endoplasmatic denotă o intensă sinteză proteică la acest nivel, alături de granulele de melanină și corpi meloizi, cu rol în izomerizarea vitaminei A.

*Epiteliul pigmentar* are rol protector pentru retină prin absorbția radiațiilor calorice și luminoase prea puternice, dar, în același timp, nu permite difuzia luminii spre sclerotică. În iluminarea slabă, epiteliul pigmentar favorizează reflexia luminii, crescând sensibilitatea fotoreceptorilor, în special în vederea nocturnă, pentru bastonașe. Acest epiteliu are, de asemenea, un rol important nutritiv și metabolic pentru retina senzorială, mai ales că în această zonă lipsesc vasele de sânge.

Celulele pigmentare transformă vitamina A din retină, care, prin unire cu opsina, ca suport proteic sintetizat tot la acest nivel, va forma

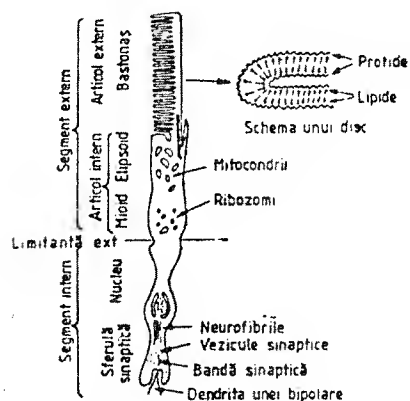


Fig. 509. Structura receptorilor retinieni (celulă cu bastonase).

dimensiuni foarte mici ( $1,5 \mu\text{m}$ ), iar spre periferie sunt prezentate celulele cu bastonase, al căror diametru nu depășește  $5-8 \mu\text{m}$ . Densitatea maximă a celulelor cu bastonase se află la o distanță de  $7-8 \text{ mm}$  de fovee, numărul lor diminuând spre periferia retinei.

Fiecare celulă receptoare este formată din mai multe zone, și anume: un segment extern, un segment intern și o zonă sinaptică. Segmentul extern pătrunde până în epitelul pigmentar, conținând, la rândul său, un articol extern și altul intern.

Articolul extern al bastonaseilor are aspect de cilindru, ce se termină bazal cu o strangulație. Conține  $600-900$  de discuri flotante sau saci membranoși, fiecare disc având un strat bimolecular de lipide, cuprins între alte două straturi de proteine (fig. 509). Două discuri vecine sunt separate printr-un spațiu de cel mult  $100 \text{ \AA}$ .

Articolul extern al celulelor cu conuri este mai gros și mai puțin înalt față de al bastonaseilor, cu formă de piramidă, conținând  $200-500$  de saci membranoși suprapuși. Dubla membrană a acestora are grosimea doar de  $50 \text{ \AA}$ , iar spațiul dintre membrane măsoară doar  $25 \text{ \AA}$ . Față de bastonase, distanța care separă două discuri vecine este mai mare, de aproximativ  $170 \text{ \AA}$ .

Articolul intern se unește cu cel extern printr-un cil conector, cu rol de transmitător al influxului nervos. Articolul intern este format și el din două porțiuni. Porțiunea elipsoidală conține aproximativ  $300$  de mitocondrii alungite și doar câteva vezicule ale reticulului endoplasmatic, cât și zona bazală a cilului conector. În această regiune are loc fosforilarea ADP și formarea ATP, fiind considerată zona energetică celulară.

Cealaltă zonă a articolului intern se numește zonă miodă, ce conține ergastoplasmă, aparat Golgi și neurotubuli, constituind porțiunea de sinteză a celulei, unde are loc sinteza lipidelor și proteinelor din consti-

rodopsina. Celulele pigmentare fixează și degradează resturile discurilor fotoreceptorilor, având, deci, și un deosebit rol fagocitar. Ele fac legătura între fotoreceptori și coriocapilare, asigurând acestora atât nutriția, cât și eliminarea produșilor de catabolism.

O substanță radioactivă injectată în capilarele coroidale se va găsi mai întâi în celulele epitelului pigmentar și abia după  $8-10$  zile la nivelul fotoreceptorilor.

**Fotoreceptorii:** la om, retina conține aproximativ  $130$  milioane de celule cu bastonase și  $7$  milioane de celule cu conuri. La nivelul foveei sunt prezente numai celulele cu conuri ( $150\,000/\text{mm}^2$ ), având

tuția articolului extern, cât și a opsinelor, care vor fi vehiculate spre articolul extern prin cilul conector. Sinteza compușilor proteici și a discurilor din articolul extern este un proces permanent, ceea ce asigură reinnoirea continuă a fotopigmentilor.

Articolul intern sintetizează în permanență fotopigmentul, care va migra prin cilul conector spre baza articolului extern și, de aici, spre discurile de care se atașează. La fiecare  $20$  de minute, zona fotoreceptoare se reinnoiește, formându-se un disc nou la  $4$  ore, ce înaintază spre zona apicală a articolului extern, cu o viteză de aproximativ  $1,6 \mu\text{m}/\text{zi}$ , având o viață de aproximativ  $9-13$  zile. Lumina accelerează reinnoirea discurilor, iar întunericul o inhibă.

**Extremitatea sinaptică** a celulelor vizuale se află în stratul plexiform extern, având forma unei dilatații citoplasmice, numită *peduncul* la celulele cu conuri și *sferulă* la cele cu bastonase. În aceste dilatații se află vezicule pline cu mediator chimic, iar în invaginațiile lor membranare ajung dendritele celulelor bipolare, ce reprezintă primul neuron al căii vizuale.

#### 20.9.1.2. Segmentul intermediar al analizatorului vizual

Primul neuron al căii optice este reprezentat de celulele bipolare, care se împart în trei categorii: unele vor face sinapsă cu celulele cu conuri, altele cu celulele cu bastonase, iar a treia categorie poartă numele de celule bipolare gigante, prezentând arborizații dendritice numeroase, în plan orizontal, pentru sinapsa cu celulele cu conuri. Printre celulele fotoreceptoare se găsesc și celule de susținere cu rol metabolic pentru acestea, cât și neuroni de asociație și celule amacrine.

Celulele amacrine sunt interneuroni fără axoni, încât o singură terminație primește și transmite mesajul. Se pare că aceste celule răspund conform legii „totul sau nimic”, fiind sensibile și la variațiile de luminozitate. Aceste celule realizează pe neuronul bipolar un fel de sinapsă de retroacțiune, cu scopul modulării răspunsului acestuia.

De altfel, unele celule bipolare sunt localizate central în retină și primesc sinapsa celulelor receptoare, iar altele, situate periferic, fac legătura cu celulele amacrine și cele cu arborizații orizontale, ce au rol de interneuroni.

Celulele ganglionare sau multipolare culeg, selectează și prelucrează informațiile primite de la celulele bipolare și amacrine.

Implantarea de microelectrozi la nivel retinian a arătat că există trei categorii de celule ganglionare: celule cu rol excitator tip „on”, celule cu rol inhibitor tip „off” și celule de tip „on-off”.

Celulele cu rol excitator cresc ritmul impulsurilor primite, apoi le stabilizează la o valoare de fond.

Celulele cu rol inhibitor descarcă spontan numai în momentul întreprinderii iluminării, având maximum de activitate în întuneric și fiind în inhibiție atunci când retina este luminată.

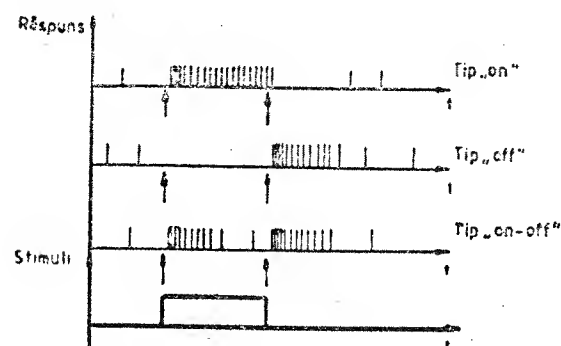


Fig. 510. Răspunsul celulelor ganglionare la stimulii luminoși.

Celulele de tip intermediar („on-off”) descarcă ritmic impulsuri atât la conectarea, cât și la deconectarea luminii, iar în timpul iluminării continue nu mai au activitate (fig. 510).

În centrul retinei, fiecare celulă ganglionară primește informații de la un singur con, iar în restul retinei o celulă ganglionară primește impulsuri de la mai multe celule receptoare.

Există celule ganglionare ce decelează intensități mici și extrem de mici ale iluminării, cum sunt cele din zona maculară, care sesizează și detaliile de formă. Alte celule ganglionare, mai periferice, decelează neregularități de iluminare și vor descărca impuls doar atunci când tot câmpul este uniform iluminat sau întunecat.

Baleiajul realizează o multitudine de impulsuri „on-off” la periferia imaginii și detectează toate neregularitățile conturului obiectelor.

Cu alte cuvinte, celulele de tip „on” semnalizează începutul excitației, cele de tip „off” vor indica sfârșitul acesteia, iar celulele intermediare vor arăta variații în timp ale intensității stimulului luminos.

Celulele ganglionare prezintă o mare plasticitate. Lumina nu este absolut necesară în faza lor de dezvoltare, dar lipsa stimulului luminos după această perioadă duce la pierderea integrității lor funcționale. Este cazul copiilor operați prea târziu de cataractă congenitală.

Nervii optici constituiți din axonii celulelor multipolare retiniene (al doilea neuron al căii), după ce părăsesc globul ocular, pătrund în craniu, încrucișându-se parțial și formând chiasma optică, fibrele din zona nazală a retinei având un procentaj mai mare de încrucișare decât cele din zona temporală. După formarea chiasmei optice, calea optică se continuă sub numele de tractus optice — drept și stâng — cuprinzând fiecare din ele fibre de la ambele retine.

În drumul său spre cortex, calea optică face releu la nivelul corpului geniculat extern din metatalamus, ee constituie al treilea neuron al căii optice, după care, sub numele de radiații Gratiollet, se îndreaptă spre stratul 4 al ariei 17 din scizura calcarină (fig. 511).

Distrugerea unei zone de pe retină va produce degenerarea fibrelor optice până la zona corespunzătoare corpului geniculat extern, cât și degenerarea punctiformă a cortexului calcarin, încât se poate vorbi nu numai despre o retinopatie corticală, ei și de una a corpului geniculat extern.

La nivelul zonei dorsale geniculate se proiectează fibrele maculare, iar rostral și mai puțin precis, fibrele ce provin de la periferia retinei.

Câteva fibre optice ajung și la ariile 8 și 19, după releu în corpul geniculat extern, în vederea mișcării laterale conjugate a globilor oculari.

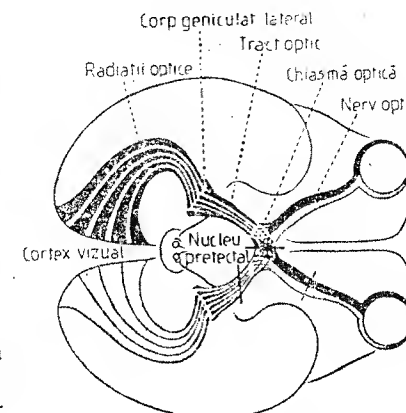


Fig. 511. Calea optică.

Deviațiile involuntare ale globilor oculari spre dreapta sau spre stânga pun diagnostic de leziune a ariei motorii 8 frontale. Se spune că „bolnavul își privește leziunea”.

O mică parte din fibrele căii optice după releu în corpul geniculat extern face sinapsă și în nucleul postero-lateral din talamus (pulvinar), nucleu de asociație, cu rol de asamblare a excitațiilor somestezice, vizuale și auditive, pe care le proiectează în zona temporo-parieto-occipitală. În același timp, o altă parte din fibrele optice se angajează în releu cu sistemul reticulat activator ascendent, ceea ce aduce în discuție existența unei relații retino-reticulo-corticale, cu rol în modelarea gradului de vigilență.

Prin brațul conjunctival anterior va pleca de la corpul geniculat extern la tuberculii cvadrigemeni anteriori un număr de fibre optice; de aici vor pleca altele spre nucleii de origine ai tracturilor tecto-spinale și tecto-nucleare implicate în controlul extrapiramidal al motricității. Alte fibre vor ajunge la centrul iridoconstrictor mezencefalic, cât și la centrul iridodilatator Budge din măduva cervicală.

Fibrele izolate ale nervului optic răspund diferențiat la stimulul luminos, ceea ce le clasifică în trei grupe:

— în prima grupă intră fibrele în care numărul de mesaje crește imediat ce începe iluminarea (efect „on”). Acest fenomen se menține un timp scurt, intervenind fenomenul de adaptare (efect „off”);

— în grupa a 2-a intră fibrele optice la care efectele „on”, și „off” apar la începutul și sfârșitul iluminării, iar intensitatea influxului crește ușor și progresiv;

— în grupa a 3-a de fibre are loc o dispersie a tuturor mesajelor pe tot parcursul iluminării. Ar fi vorba despre un fel de inhibiție a transmisiei influxului nervos.

S-au pus în evidență și la mamifere trei categorii de răspunsuri în fibrele nervului optic, corespunzătoare celor trei tipuri de celule ganglionare. La animalele cu retina compusă numai din celule cu bastonașe (cobai), majoritatea fibrelor nervului optic este de tip „on”, iar la cele cu retina de tip mixt (pisică), majoritatea fibrelor răspunde „on—off”.

Informațiile ajunse la retină sunt mai multe, comparativ cu cele transmise creierului, ceea ce dovedește că retina, prin celulele ganglionare multipolare, selectează informațiile și le transmite sintetizate scoarței cerebrale.

Pentru retina centrală, fiecare punct are corespondent un alt punct cortical, în timp ce pentru retina periferică, datorită convergenței, imaginea retiniană nu se transmite punct cu punct, ci se realizează comparația între stimuli, selectându-se numai cei ce interesează creierul.

Nervul optic va transmite atât semnale luminoase, semnale referitoare la limita și contrastele vizuale, semnale privind modificările intensității luminoase, cât și semnale colorate, ce vor modifica frecvența potențialului de acțiune în funcție de lungimea de undă a luminii. Nervul optic în totalitate răspunde unitar (nu ca fibrele sale izolate) printr-un efect bifazic de sumare a potențialelor fiecărui axon din componența sa anatomică.

În corpul geniculat lateral, impulsurile excitatoare și inhibitoare ale două sau mai multor celule ganglionare converg spre un singur neuron geniculat, încât fiecare neuron va răspunde la un câmp receptor retinian. Dacă excitarea centrului câmpului retinian produce răspuns „on” sau „off” în neuronii corespunzători ai corpului geniculat, excitarea zonei periferice a acestuia va realiza răspunsuri de sens opus.

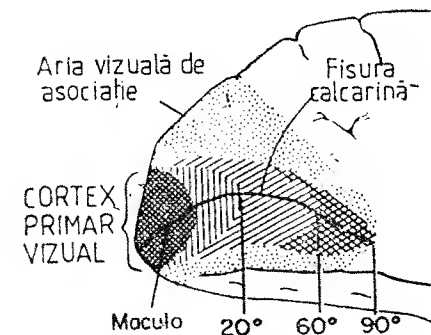
Celulele corpului geniculat analizează mai bine decât celulele retiniene variațiile spațiale ale iluminării retinei, realizând diferențe de răspuns între un stimul slab central și o iluminare difuză.

### 20.9.1.3. Segmentul central al analizatorului vizual

Segmentul central al analizatorului vizual este reprezentat de aria 17 din lobul occipital, celulele cortexului vizual fiind specializate pentru fiecare grup de fibre optice. De altfel, neuronii cortexului vizual primesc în egală măsură și influențe excitatoare și inhibitoare ale aferențelor nespecifice reticulo-talamice, cât și aferențe inhibitoare vestibulare. Aria 17 este conectată cu ariile: motorie 8 și sagitală 19, realizându-se și relații senzorio-motorii, încât aria striată pare a fi locul unde converg diverse aferențe și unde se realizează integrarea mesajului vizual cu cel nespecific și vestibular (fig. 512).

Din activitatea conjugată a multitudinii de neuroni din cortexul vizual putem aprecia forma obiectelor, poziția lor, orientarea în spațiu, culoarea etc. Dacă un ochi este trecut de la întuneric la lumină, în primele momente ale iluminării se culeg potențiale corticale cu frecvență mare (efect „on”), iar dacă iluminarea se prelungește, numărul potențialelor

Fig. 512. Proiecția corticală a vederii.



lor evocate scade până la o valoare medie, fenomen cunoscut sub numele de adaptare (efect „off”).

Întoarcerea în obscuritate produce din nou un răspuns „off”, de multe ori sub forma unei inhibiții (abolirea influxului), apoi o accelerare scurtă a acestuia și, din nou, o revenire la ritmul descărcărilor din repaus. Folosind microelectrozi, s-a scos în evidență faptul că mai mult de jumătate din neuronii corticali vizuali sunt indiferenți la variațiile de iluminare a retinei și că aceștia au rol în producerea ritmului alfa de pe EEG. Altă categorie de neuroni răspunde prin efectul „on” sau „off”, constituind adevărații neuroni corticali receptori pentru influxul vizual.

Distrugerea bilaterală a ariei 17 duce la dispariția senzațiilor vizuale, după cum distrugeră ariile 18 și 19 nu dă posibilitatea recunoașterii obiectelor. Stimularea acestor zone la adult produce halucinații vizuale („stele verzi”), ca și în cazul traumatismelor puternice occipitale.

La nivel cortical, retina este proiectată punct cu punct. Implantarea microelectrozilor în cortexul occipital a evidențiat faptul că fiecare neuron din aria 17 răspunde la excitarea unei anumite zone din retină.

Celulele corticale simple răspund numai la stimulii retinieni liniari, în timp ce celulele corticale complexe sesizează numai deplasarea conturului liniar, care devine continuu. Celulele hipercomplexe răspund și la stimulii liniari și la cei perpendiculari, care formează un oarecare unghi, cu condiția ca stimulul să aibă o anumită durată. În aria 17 se găsesc în special neuronii simpli, iar cei complecși se găsesc în ariile 17, 18, 19, în timp ce neuronii hipercomplecși ocupă ariile 18 și 19.

Fiecare celulă corticală răspunde specific la forma, mărimea, deplasarea sau orientarea stimulului. Convergența corticală este evidentă, deoarece proiectarea unei zone întinse retiniene are loc pe un câmp receptor cortical redus, după cum fiecare punct retinian va stimula un oarecare număr de celule corticale. Raportul dintre stimulii excitatori și inhibitori realizează contraste ce ajung la cortex, unde neuronii sunt sensibili doar la stimulii luminoși ce au o anumită orientare, ceea ce stă la baza percepției conturilor.

Cortexul vizual este format dintr-o multitudine de unități funcționale sub forma unor coloane independente, conectate cu corpul geniculat lateral, realizând un fel de mozaic cortical (cu formă ovală, alungită sau rotundă).

Dacă retina descompune imaginea în semnale luminoase, scoarța occipitală o recompilează, pentru că în cortexul occipital se găsesc peste 200 milioane de neuroni, de 200 de ori mai mult decât în fibrele nervului optic. 4/5 din celulele corticale primesc informații de la ambii ochi, după cum există celule corticale impresionate doar de retina homolaterală sau de cea controlaterală.

Ariile 18 parastriată și 19 peristriată sunt organizate în coloane perpendiculare și cei mai mulți din neuroni acestor arii sunt stimulați de către excitațiile ambelor retine.

Cercetări de neurofiziologie efectuate pe maimuță și pisică au pus în evidență faptul că, la naștere, neuroni ariei striate sunt stimulați în proporție egală de către ambii ochi. La 3—4 luni după naștere, 80% din celule răspund binocular și doar 14% monocular, în proporție egală pentru ochiul drept și pentru cel stâng, iar 6% din celule nu răspund la excitația retinei. Dacă un ochi este ocluzionat timp de 3—4 săptămâni, neuroni corticali vor relua răspunsuri anormale. Se constată leziuni histologice doar la nivelul celulelor corpului geniculat, care se reduc ca număr, devin mai mici, scade numărul de ribozomi, denotând afectarea sintezelor proteice. Aceste modificări nu dispar dacă iluminarea corectă a retinei se realizează mai târziu. Iată de ce este absolut necesar

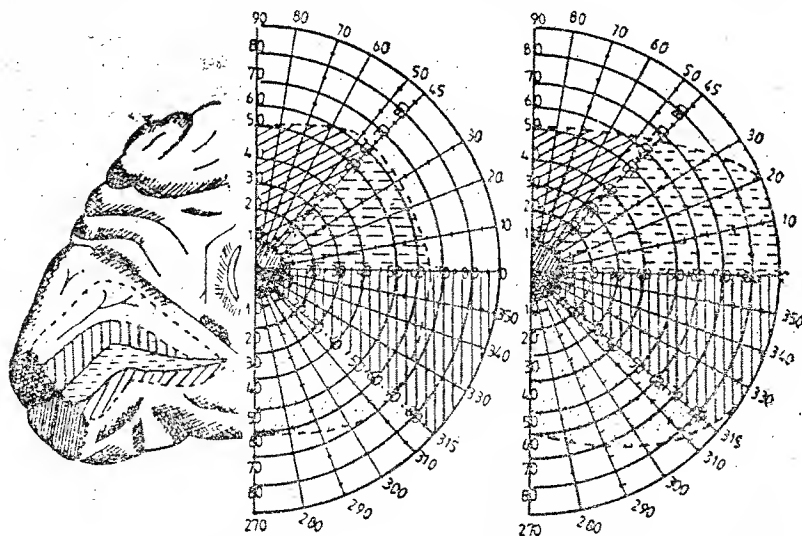


Fig. 513. Proiecția pe scoarța cerebrală a diverselor zone din câmpul vizual.

stimulul luminos pentru funcționarea perfectă a întregului angrenaj vizual între retină și cortex.

Zona temporală retiniană are proiecția în partea cea mai anterioară a scizurii calcarine, în timp ce macula se proiectează cel mai posterior pe scizură și bilateral, datorită fibrelor directe și încrucișate (fig. 513).

Afectarea diferitelor porțiuni ale segmentului de conducere a analizatorului vizual realizează diverse aspecte clinice (cecitate, hemianopsie, scotom) (fig. 514).

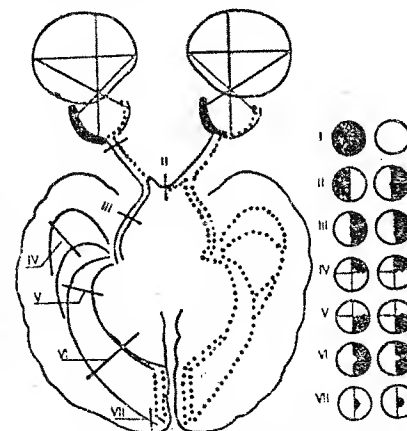


Fig. 514. Tulburări de vedere în afectarea căii optice.

## 20.9.2. MECANISMUL FOTORECEPTIEI

**Sensibilitatea retinei.** Excitantul fiziologic al retinei este lumina, adică radiațiile spectrului electromagnetic la care este sensibilă. Ochiul omului percepe radiații cuprinse între cele infraroșii și ultraviolete, adică cu o lungime de undă între 0,390  $\mu\text{m}$  pentru violet și 0,760  $\mu\text{m}$  pentru roșu. Sursa luminoasă poate fi reprezentată fie de o emisie de radiații luminoase de la un obiect care arde (chibrit, lumânare), fie de la un obiect ce reflectă o lumină primită (un perete luminos) etc.

Sensibilitatea retinei depinde de o serie de factori, printre care amintim:

- natura luminii:** se știe că lumina monocromatică conține radiații apropiate ca lungime de undă, iar cea policromatică, numită și lumină albă, este emisă de corpurile care au o temperatură de aproximativ 5 200°K; spectrul său este continuu;
- intensitatea și durata iluminării,** cât și **suprafața retinei stimulate;**
- dimensiunea sursei de lumină,** ce variază de la aspectul punctiform, până la diverse mărimi. În cazul sursei punctiforme, se excită un număr extrem de mic de receptori retinici sau chiar unul singur. În al doilea caz, interesează numărul de fotoni care atinge retina, fiind o netă proporționalitate între acesta și calitatea stimulării retinene;
- durata iluminării** are o mare importanță, depinzând de cantitatea de energie luminoasă absorbită (când crește luminiscenta, scade timpul de iluminare). Pentru a avea o imagine clară pe retină, se impune un minimum de timp de expunere, ca și în cazul fotografierii, timp ce variază cu intensitatea și culoarea luminii;
- zona retiniană, iluminată,** știind că la periferie retina este sensibilă la iluminare slabă (vederea nocturnă — scotopică; *skotoma* = obscuritate), iar la nivelul foveei va fi stimulată numai de lumina puternică (vedere diurnă — fotopică).



Lumina este policromatică, chiar dacă este naturală sau artificială, și are posibilitatea să se descompună în culorile componente cu ajutorul unei prisme. Componentele colorate ale luminii se deosebesc prin lungimea lor de undă, realizând imaginea unui curcubeu. Vidul absolut este un mediu perfect transparent pentru toate radiațiile, în rest celelalte medii sunt absorbite de lumină, cantitatea de lumină absorbită fiind independentă de intensitatea luminoasă, dar depinzând de lungimea de undă. Retina absoarbe diferențiat lumina, în funcție de prezența la nivelul său a diversilor receptori specifici pentru excitanții luminoși.

Încă din 1876, se cunoaște faptul că bastonașele conțin un pigment fotosensibil, numit purpur retinian sau eritropsină (rodopsina = *rhodon* → roz; *opsis* = aspect), cu greutatea moleculară de 270 000, precum și porfiropsina, descoperită mai recent. Conurile conțin alți pigmenți, cum ar fi iodopsina și cianopsina.

Rodopsina are aceeași structură chimică la toate animalele, fiind o cromoproteină care, sub influența luminii, se descompune într-o proteină (opsina) și un derivat de vitamină A — neoretinol „b”, ce îi conferă colorația purpurie.

Opsina este în realitate o lipoproteină cu greutate moleculară de 40 000, deosebindu-se foarte puțin de la o specie la alta. Opsina rodopsinei se mai numește scotopsină, iar cea a iodopsinei din celulele cu conuri se mai numește și fotopsină. La lumină, rodopsina se decolorează iar în obscuritate își recapătă culoarea.

În aproximativ 5 minute de iluminare se descompune întreaga cantitate de rodopsină din retină, iar după 7 minute de obscuritate se resintetizează peste 50%, încât regenerarea pigmentului este mai lentă decât descompunerea sa.

Porfiropsina a fost descoperită la amfibii și la unii pești, având o compoziție chimică foarte apropiată de a purpurei retiniane și un maximum de absorbție pentru lungimi de undă ceva mai mari decât ale rodopsinei.

Pigmenții celulelor cu conuri care populează foveea sunt reprezentati de iodopsină și cianopsină, iodopsina fiind un pigment violet, iar cianopsina — bleu (440 nm). În foveea ochiului de om s-au pus în evidență un pigment cu care percepem culoarea verde (0,540  $\mu$ m) și altul pentru culoarea roșie (0,590  $\mu$ m). Lumina izomerizează acest pigment la fel de ușor ca și în cazul rodopsinei, dar regenerarea lui este de 3—4 ori mai lentă decât a acesteia. Lipsa unuia sau a ambilor pigmenți produce discromatopsia (*dis*=dificultate, *chroma*=culoare, *ops*=vedere).

Pigmenții retinieni se diferențiază prin existența în compoziția lor a vitaminei A<sub>1</sub> și A<sub>2</sub> și prin opsinele particulare din conuri și bastonașe. Important este că deficiența de vitamină A produce imposibilitatea vederii clare în timpul zilei, boală numită hemeralopie (*hemera*=ziua).

Stimularea retinei. Magendie, în 1813, a urmărit apariția imaginii retiniene a obiectelor plasate în câmpul vizual al unui iepure alb (la

care coroida nu are pigment) și a observat că optograma obținută seamănă perfect cu cea formată într-o cameră fotografică.

Retina este considerată a fi un diverticul invaginat al encefalului, sensibil la lumină numai în zonele în care conține celule cu conuri și bastonașe, singurele elemente receptoare ale stimulului luminos.

Lumina constituie un excitant pentru retină, deoarece energia fotonilor săi este absorbită de către pigmenți prezenți în celulele cu conuri și cu bastonașe. Această energie fotonică se descompune decât foarte puțin la căldură, încât fiecare cuantă de lumină participă aproape în totalitate la procesele născătoare de senzație luminoasă.

Microscopul electronic a pus în evidență faptul că pigmenții sunt plasați pe conuri și bastonașe în straturi plane și paralele și nu se găsesc în soluții simple, ci într-o formă apropiată de stadiul cristalin, numit și stadiul de „cristal lichid”.

Fotonii decolorează purpurul retinian și, în același timp, eliberează energia necesară transportului de sarcini electrice ce vor duce la apariția potențialului de acțiune în terminația axonică a celulelor cu conuri și bastonașe.

Prin implantare de microelectrozi în celulele vizuale ale retinei de pește (crap) se înregistrează un potențial cu durată de 10 ms și cu amplitudinea de 5 mV, variabilă în funcție de lungimea de undă a excitantului.

Acest potențial de recepție se datorește fenomenelor electrice de membrană, cu creșterea bruscă a permeabilității acesteia pentru Na<sup>+</sup> și K<sup>+</sup>, realizând un raport de 1/100 000 între energia fotonului excitant și intensitatea răspunsului. Potențialul receptor apărut în articolul extern se transmite prin cilul conector până la articolul intern, unde apare potențialul de acțiune ce depinde de raportul intensitate—timp al potențialului de recepție. Articolul intern va suma temporar semnalele primite, realizând o gradare a răspunsului, iar, la nivelul sferulei sinaptice care se comportă ca un axon, sunt generate potențiale postsinaptice.

Celulele bipolare vor modula potențialul primit și vor produce răspunsul luminos sau răspunsul cromatic. În acest proces, se presupune participarea unui sistem enzimatic complex, ce amplifică energia fotonului, ducând-o la valoarea *spike*, potențial capabil să se propage.

Senzația luminoasă este legată direct proporțional de numărul de fotoni absorbiți de către pigment. Tehnici moderne de explorare electrofiziologică au arătat că există o curbă de absorbție în funcție de lungimea de undă a radiațiilor, stabilindu-se un maxim al curbei pentru culorile galben—verde (5 000—5 500 Å), căruia i s-a dat valoarea arbitrară de 100. Din acest motiv, retina este considerată ca cel mai perfecționat detector de radiații luminoase.

Pragul sensibilității retinei este variabil în funcție de momentul în care se află ochiul, încât, după o expunere îndelungată în obscuritate, crește considerabil sensibilitatea retinei față de iluminarea slabă și doar câțiva fotoni pot constitui pragul excitației luminoase.

**Senzația luminoasă.** Senzația luminoasă nu apare decât atunci când stimulul are o anumită intensitate, iar creșterea valorii stimulului va intensifica și valoarea senzației luminoase, dar numai până la un anumit nivel, după care apare o jenă vizuală, numită *ebluisare* (lumina care produce ebluisarea este de 10 miliarde de ori mai intensă decât pragul).

Senzația luminoasă apare după un anumit timp de la aplicarea stimulului (timp de latență), care va fi cu atât mai scurt, cu cât intensitatea acestuia este mai puternică. Timpul de latență are o durată minimă de 1/10 s, timp în care se descompune pigmentul vizual și se transmite influxul nervos în lungul căilor optice. Dacă stimularea retinei are loc la periferia sa, timpul de latență crește, după cum latența pentru stimulul roșu este mai mică cu 4/100 s decât pentru cel albastru.

Dacă stimularea luminoasă are o durată prea mare, intervenc fenomenul de adaptare sau oboseală a receptorilor vizuali, după cum, dacă stimulul este blocat, senzația luminoasă nu dispare brusc, ci mai persistă aproximativ 0,15 s, proces ce stă la baza fenomenului de fuziune.

Pentru vederea fotică, o excitație foarte scurtă produce un răspuns retinian în mai puțin de 0,35 s (un disc cu zone albe și negre dacă se învârtă foarte rapid în fața ochilor lasă senzația de culoare gri și nu se sesizează zonele albe și negre ale acestuia). S-a observat, de asemenea, că iluminarea foarte puternică a retinei lasă o impresie luminoasă încă un timp după încetarea iluminării, fenomen cunoscut sub numele de *remanență* (când fixăm cu privirea un obiect foarte luminos îl mai vedem încă un timp, chiar dacă închidem ochii).

Faza de remanență este variabilă cu lungimea de undă, fiind mai mare pentru culoarea albastră decât pentru cea roșie.

**Stimularea intermitentă a retinei (fenomenul de licărire).** Se realizează utilizând o serie de scânteieri luminoase, a căror frecvență medie să fie de 15/s. Apare o senzație luminoasă mai puțin agreabilă, de fulgerare, pentru că stimulul luminos cade pe retină în faza post-imaginii pozitive a stimulului precedent, iar stimulul ce urmează va produce o imagine mai luminoasă decât cea anterioară.

Dacă frecvența stimulilor luminoși depășește 40/s, are loc fuziunea imaginilor și nu se mai percepe discontinuitatea luminoasă.

Pentru a obține fuziunea atunci când crește progresiv intensitatea iluminării, este nevoie și de o frecvență mai mare de stimulare. La intensități joase, frecvența critică de fuziune scade la nivelul conurilor și crește la nivelul bastonașelor, iar la intensități mari, fenomenul are loc numai la nivelul conurilor.

Cu cât stimularea retinei este mai periferică, cu atât frecvența critică de fuziune este mai scăzută, iar valoarea sa este puțin mai mare în zona nazală retiniană, față de cea temporală.

În cazuri de oboseală sau la persoanele în vârstă, sensibilitatea retinei este mai redusă, motive care scad și frecvența critică de fuziune, după cum, în vederea binoculară, acest parametru crește față de vederea monoculară. În cinematografic, folosind 15 imagini/s, se pot reconstitui ușor o mișcare, o conduită.

**Adaptarea retinei la lumină.** Tehnicile de electro-fiziologie și de biochimie modernă au pus în evidență faptul că la baza procesului de adaptare la lumină a retinei stau două mecanisme: *fotochimic* — bazat pe reacțiile chimice produse de stimulul luminos asupra purporei retiniane, și *electro-fiziologic* — prin care se transformă energia fonică absorbită la nivelul pigmentilor în trenuri de influx nervos, a căror frecvență depinde de intensitatea excitantului luminos și de răspunsul „on” sau „off” al receptorilor retinieni.

Retina este considerată un organ senzorial, datorită prezenței în structura sa a celulelor receptoare pentru lumină. Celulele cu bastonașe nu prezintă sensibilitate cromatică, dar pot aprecia diferența de iluminare a obiectelor, asigurând vederea în semiobscuritate — vederea crepusculară.

Sensibilitatea celulelor cu conuri este cromatică. Cu ajutorul conurilor se disting obiectele, sunt văzute clar, și li se apreciază culoarea. Se consideră că păsările diurne care se hrănesc cu insecte colorate prezintă pe retina lor în special celule cu conuri, în timp ce păsările de noapte conțin pe retină în special celule cu bastonașe. Retina șobolanului alb nu conține celule cu conuri, încât nu poate fi condiționată la anumite culori.

**Macula lutea** din retina omului conține în exclusivitate celule cu conuri, care devin tot mai reduse numeric spre periferia retinei, unde predomină celule cu bastonașe.

În condițiile iluminării slabe, vederea se datorește celulelor cu bastonașe, iar în iluminarea puternică vedem în special cu celulele maculare.

După expunerea ochiului o perioadă mai lungă de timp în condiții de obscuritate, sensibilitatea la lumină slabă scade, ceea ce arată posibilitatea conurilor de a se adapta mai rapid decât bastonașele.

### 20.9.3. ACUITATEA VIZUALĂ

Acuitatea vizuală este specificitatea ochiului de a distinge separat două puncte vecine, cu condiția ca distanța dintre ele să fie de câțiva milimetri („minimum separabil”), iar apropierea de ochi să nu formeze un unghi mai mic de 1 minut.

Ca exemplu se pot da două puncte luminoase distanțate la 1 mm și care vor fi văzute separat de către un ochi normal de la 3,40 m. În acest caz, unghiul vizual este de 1 minut, iar acuitatea vizuală a ochiului respectiv de o unitate. Acuitatea vizuală diferă în funcție de zona retinei care primește excitantul luminos. Macula lutea are o acuitate vizuală de 150 de ori mai mare decât zona periferică a retinei. Pentru un unghi vizual de 1 minut, se formează pe retină o imagine amplă de 4  $\mu$ m, încât două puncte luminoase nu vor fi văzute separat decât atunci când imaginile lor formate pe retină se vor afla la o distanță de cel puțin 4  $\mu$ m, ce corespunde unui unghi de 1 minut.

Acuitatea vizuală crește proporțional cu gradul iluminării, dar numai până la un punct, după care începe să scadă. Dacă privim două foi de hârtie albă, una din ele plasată pe un fond negru, aceasta din urmă ne va părea mai strălucitoare. A intervenit *fenomenul de contrast*. Cu cât diametrul pupilar este mai mare, cu atât acuitatea vizuală este mai bună.

*Vederea binoculară* este întâlnită în mod normal la om. Imaginea este bună și vederea va fi clară atunci când se privește cu ambii ochi, când sunt stimulate pe retină puncte simetrice și se formează o singură senzație luminoasă. Dacă pe retină sunt excitate puncte necorespunzătoare, atunci apare o imagine dublă — *diplopia*. Pentru a repera corect un obiect în spațiu trebuie să intervină atât convergența globilor oculari, care să-și modifice poziția axelor spre obiectul privit, cât și acomodarea cristalinului.

După ce procesul de fuziune corticală s-a perfecționat, indiferent dacă un obiect este privit cu un singur ochi sau cu ambii ochi, imaginea rezultată este unică. Pentru exemplificare, observăm fig. 515, în care sunt redată proiecțiile pe ambele retine ale unor obiecte privite (A, B, C). Pentru fiecare obiect în parte imaginea se formează pe o retină în zona nazală (N) și pe cealaltă retină în zona temporală (T).

La nivel cortical se vor fuziona imaginile b și b', c și c', încât apare o corespondență între zonele nazale și temporale ale celor două retine: zona nazală a retinei unui ochi devine zonă corespondentă a retinei temporale din celălalt ochi și invers. Această corespondență se bazează pe

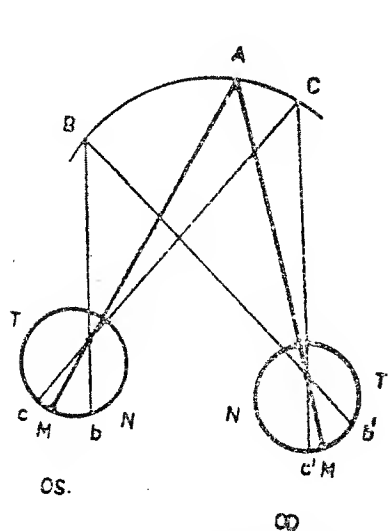


Fig. 515. Fuziunea corticală corectă.

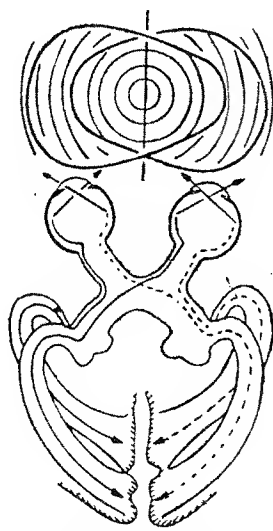


Fig. 516. Câmp vizual binocular.

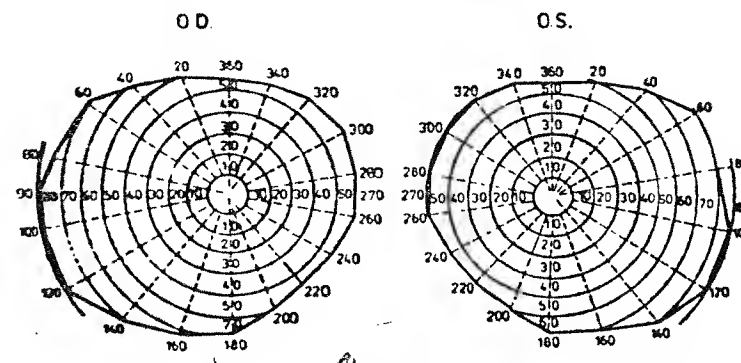


Fig. 517. Câmp vizual normal. O.D., ochi drept. O.S., ochi stâng.

căștigarea, prin experiență vizuală, a posibilității realizării celor mai complexe circuite neuronale în scoarța striată, cât și a perfecționării progresive a reflexului de fixație maculară. Capacitatea de fuzionare a celor două proiecții corticale ale retinei vine să completeze procesul nervos condiționat care stă la baza acestuia și definește vederea binoculară (fig. 516).

Un obiect va lăsa imaginea de unicat numai atunci când se proiectează pe cele două retine în zone absolut corespondente. Câmpul vizual normal este prezentat în fig. 517.

#### 20.9.4. VEDEREA CULORILOR

Culorile sunt radiații luminoase cu diverse lungimi de undă pe care fiecare din noi le apreciază personal. Există culori simple și culori compuse, cele simple se mai numesc culori spectrale și aparțin unui spectru continuu cuprins între roșu și violet. Culorile compuse apar din amestecarea a cel puțin două radiații simple (dicromatism) sau a mai multor radiații simple (policromatism). Atunci când asupra ochiului acționează simultan un fascicul luminos roșu și altul bleu, avem impresia culorii violet, după cum acțiunea simultană a unui fascicul galben și a unui bleu lasă impresia culorii verzi.

Două culori simple sau compuse se numesc complementare când prin amestecarea lor se obține culoarea albă. Dacă o suprafață absoarbe toate radiațiile luminoase, aceasta ne va apărea neagră, iar, dacă nu absoarbe nici una, va fi albă; va apărea roșie când vor fi absorbite radiațiile galbene, cele verzi și cele albastre. Culoarea obiectelor depinde de gradul lor de luminozitate și de calitatea iluminării. Scăderea intensității de iluminare produce nuanțe de gri corpurilor albe și de brun celor roșii. Din contră, dacă iluminăm puternic un corp gri, acesta ne va apărea alb, iar unul brun va apărea roșu.

Senzațiile cromatice se pot defini prin trei parametri, și anume: tonalitate, saturație și luminozitate.

**Tonalitatea** apreciază calitatea cromatică a senzației respective și depinde de lungimea de undă care o produce. Deși se descriu 7 culori spectrale, ochiul poate deosebi peste 140 de nuanțe colorate.

**Saturația** apreciază din punct de vedere calitativ componenta spectrală a fasciculului luminos ce atinge retina. Dacă fasciculul incident conține o mulțime de radiații din spectrul vizibil, vorbim despre o saturație minimă, cu tonalitate de alb sau cenușiu. Dacă fasciculul incident este format din radiații foarte apropiate, dintr-o bandă foarte îngustă a spectrului vizibil, vorbim despre saturație maximă sau culoare așa-zis „pură“.

**Luminozitatea** (strălucirea) este un parametru cantitativ al senzației cromatice, indicând intensitatea acesteia.

**Sensibilitatea cromatică a retinei.** Radiațiile luminoase nu impresionează ochiul cu aceeași intensitate. Retina are un maximum de sensibilitate pentru culorile galben și verde și un minimum pentru extremitățile spectrului vizibil. Pentru culoarea albă, sensibilitatea ochiului este medie.

Când iluminarea scade, ochiul este mai sensibil la culoarea bleu decât la cea roșie, iar, în condițiile iluminării obișnuite, fenomenul este invers (fenomen Purkinje).

În zona maculară, unde predomină celulele cu conuri, retina are maximum de sensibilitate a culorilor, diferențiind nuanțele de culoare și apreciindu-le cantitativ.

Lucrările lui Maxwell (1865) au arătat că cele mai diverse senzații colorate se obțin prin amestecul celor trei culori fundamentale — roșu, verde și albastru, completând astfel teoria tricoloră a lui Young și Helmholtz.

O persoană antrenată are posibilitatea să distingă peste 140 de nuanțe din spectrul luminii albe. Teoria tricoloră este admisă și astăzi, pentru că tehnici moderne de electro-fiziologie au putut evidenția răspunsul diferit al conurilor față de lungimea de undă folosită corespunzătoare celor trei culori fundamentale.

Metoda reflexodensitometrică poate studia lumina care ajunge pe retină comparativ cu cea care se reflectă înainte și după epuizarea fotopigmentului, precizând că fiecare tip de „con“ conține numai o singură substanță fotosensibilă. S-au identificat pigmentii fotosensibili pentru cele trei culori fundamentale, denumindu-se *eritrolab* pentru roșu, *clorolab* pentru verde și *cianolab* pentru albastru. Proporția celor trei tipuri de conuri diferă de la o persoană la alta, încât cercetări recente de electro-fiziologie oculară arată că peste 75% din conuri răspund la culoarea roșie, doar 10% la cea verde și 16% pentru culoarea albastru.

Transmisia la cortex a excitantului colorat nu se face separat pentru fiecare din cele trei culori. Există o împerechere cromatică (Hering) transmisă pentru alb-negru, roșu-verde, galben-albastru, încât, dacă sti-

mulul alb-negru poate transmite și nuanțele de gri, celelalte sisteme nu-și amestecă culorile niciodată (un semnal roșu îl anulează pe cel verde). Prezența în celulele ganglionare retiniene a sistemelor „on“-„off“ arată că unele din ele sunt excitate de o anumită culoare, iar altele sunt inhibate de culoarea complementară.

Teoria tetracromatică a lui Hering aduce în discuție prezența a patru culori fundamentale, admitând existența a trei cupluri de pigmenti, și anume: pentru senzațiile alb-negru, galben-albastru, roșu-verde; din catabolismul pigmentilor respectivi ar rezulta culorile calde (alb, roșu, galben), iar din anabolismul acestora ar rezulta gama culorilor reci (albastru, verde, negru).

Ambele teorii se completează una pe alta, dar nu pe deplin. Tulturările de vedere a culorilor poartă numele de discromatopsii, care pot fi congenitale sau dobândite și care pot interesa unul sau mai mulți receptori cromatici. Sunt persoane care nu au pe retină decât un singur receptor cromatic (acromatopsie), fiind în imposibilitate de a vedea vreo culoare și sesizând doar variațiile de luminozitate; lipsa receptorului pentru roșu se numește daltonism. În discromatopsiile congenitale, subiecții nu percep una sau mai multe culori, ceea ce dovedește o disfuncție selectivă a sistemului fotopic.

Se consideră că deficitul genetic pentru culoarea roșie și cea verde ar fi localizat pe cromozomul X, anomalia fiind mai frecventă la bărbați, care posedă doar un singur cromozom X, față de femei, care prezintă XX și care ar trebui să aibă la ambii cromozomi gena normală; dacă numai un cromozom X are deficiență genică, femeia vede normal culorile, dar poate transmite la urmași anomalia. Ca urmare, bărbații prezintă discromatopsie în procentaj de 8%, iar femeile doar de 0,6%, acromatopsia întâlnindu-se foarte rar (0,003%).

Leziunile occipitale se însoțesc de agnozii cromatice, adică imposibilitatea recunoașterii unei culori, deși fotoreceptorii retinieni sunt normali.

Stimularea unei mici zone din fovee arată că fiecare celulă cu conuri va transmite influxul unei singure celule bipolare, iar aceasta unei singure celule multipolare, care, printr-un axon unic, va transmite în continuare comanda spre scoarța calcarină, încât particularitatea sinaptică a celulelor cu conuri stă la baza formării senzațiilor colorate atât de complexe, cu participarea activă a zonelor corticale implicate în văz.

#### 20.9.5. SIMȚUL FORMELOR

Simțul formelor se referă la proprietatea analizatorului vizual de a distinge conturul obiectelor luminate sau colorate din mediul înconjurător. La nivelul foveei centralis, acest proces se produce cel mai bine, devenind total imperfect spre periferia retinei. La baza acestui simț stă densitatea receptorilor din retină și modul în care este alcătuită o unitate receptoare. În centrul maculei, la nivelul zonei foveale, secțiuni

microscopice au pus în evidență prezența doar a celulelor cu conuri și dispariția aproape totală a celorlalte straturi celulare din retină.

Pentru aprecierea cu mare finețe a formelor, este nevoie nu numai de receptori normali din punct de vedere fiziologic, ci și de proiectarea punct cu punct a retinei la nivelul scoarței calcarine, unde are loc discriminarea, analizarea și sintetizarea informațiilor primite. La nivelul scoarței vizuale, proiecția maculei este de aproximativ 10 000 de ori mai mare decât pe retină. În zona extramaculară crește grosimea receptorilor, apar celule cu bastonașe, la nivelul cărora discriminarea formelor se face tot mai imperfect, dar crește sensibilitatea la lumină. Se apreciază că retina periferică ar fi doar semnalizatoare, în timp ce retina centrală este analizatoare pentru culoare și formă.

În zona periferică a retinei, receptorii au dimensiuni mai mari și sunt mai puțin numeroși, iar unitățile receptoare sunt grupate „în ciorchine”. Neuronii scoarței calcarine s-au specializat în timp, prin antrenament, să primească anumiți stimuli vizuali de la nivelul retinei, încât, dacă pisicile nou-născute sunt ținute timp de trei luni de zile într-un mediu unde au posibilitatea să vadă numai bare verticale sau orizontale, neuronii lor corticali vor răspunde numai la orientarea stimulilor respectivi din spațiu.

Simțul postnatal al formelor în zona extramaculară se datorește perfecționării funcționale a unor câmpuri receptoare specializate pentru mărimea, forma, poziția și direcția sursei luminoase, zona extramaculară având, deci, un rol deosebit în localizarea spațială a obiectelor, în aprecierea stării lor de mișcare sau repaus.

#### 20.9.6. SIMȚUL STEREOSCOPIC

Simțul stereoscopic se referă la capacitatea analizatorului vizual de a aprecia profunzimea obiectelor din mediul înconjurător, cu participarea nemijlocită a circuitelor neuronale din corpii geniculați externi și din cortex. La nivelul retinei, imaginea este doar bidimensională, iar scoarța calcarină aduce și a treia dimensiune — profunzimea.

Se știe că distanța interpupilară normală la adult este de 64 mm, încât același obiect va fi privit sub un alt unghi de către ochiul drept și de către cel stâng, astfel că diferența de detalii obținută de către un ochi și de către celălalt realizează pe cele două macule impresia de relief al obiectului privit.

În arta fotografică se folosește acest principiu prin fotografierea simultană a unui obiect cu două aparate de fotografiat, ale căror obiective se află la o distanță de 65 mm, obținându-se fotografia în relief — stereoscopică.

În simțul reliefului se impune vederea binoculară, care aduce neuronilor corticali date puțin diferite de la cei doi ochi, pe care apoi aceștia le convertesc într-o imagine compusă tridimensională.

Fuziunea imaginilor binoculare are la bază un proces morfo-funcțional înăscut, la care se impune adăugarea unei experiențe de viață,

o autoînvățare în primii ani de existență. Nou-născutul nu are vedere stereoscopică pentru că macula sa nu funcționează, iar acuitatea vizuală este foarte slabă și nu se pot percepe diferențele de detaliu ale celor două imagini proiectate pe cele două retine. După vârsta de 4—5 ani, când acuitatea vizuală are o valoare de minimum 0,7—0,8, se pot observa aceste detalii, care vor fi sintetizate de către centrii nervoși superiori.

Analizatorul vizual are specialitatea să aprecieze și distanțele, fie numai calitativ (un obiect este mai depărtat, altul mai apropiat), fie și cantitativ — apreciind în metri distanța ce separă examinatorul de obiectul privit (apreciere absolută). În aprecierea distanțelor relative, vederea binoculară joacă un rol important și mult mai puțin înscănat în aprecierea distanțelor absolute, în care intervine un proces mult mai complex de integrare și de memorare a unei experiențe vizuale anterioare, capabilă să aprecieze distanța prin comparare. În acest caz, participă și vederea monoculară, care apreciază profunzimea obiectului, dar incomplet.

Pentru aprecierea profunzimii obiectului, scoarța calcarină participă activ cu numeroasele sale conexiuni neuronale, analizând și sintetizând date primite de la receptori, privind mărimea aparentă a obiectelor, perspectiva, distribuția umbrelor și a luminilor, luminozitatea și tonalitatea cromatică, efortul de acomodare, cât și conturul obiectelor, care poate fi net sau estompat. Compunerea tuturor acestor date dă senzația de profunzime, destul de netă uneori, întâlnită în arta cinematografică și în televiziune. Persoana monoftalmă vede în relief destul de bine dacă afecțiunea sa este congenitală și mult mai imperfect dacă monoftalmia apare după un accident. În acest din urmă caz, se va vedea stereoscopic din ce în ce mai bine, se vor aprecia tot mai perfect distanțele, prin antrenament, când intervine și adaptarea scoarței cerebrale la noile condiții, adică la informațiile venite doar pe un singur canal vizual.

#### 20.9.7. ACOMODAREA OCULARĂ

**Adaptarea la lumină.** În funcție de intensitatea luminii, ochiul omului și al animalelor poate să-și adapteze sensibilitatea fotoreceptorilor de pe retină, modificând diametrul orificiului pupilar aflat în centrul irisului. Acest diafragm colorat împiedică apariția aberațiilor sferice și cromatice, nepermițând razelor luminoase să treacă prin zona periferică a cristalinului.

La iluminarea intensă, diametrul pupilei scade până la 1—2 mm și poate crește până la 8—9 mm în cazul expunerii ochiului la lumină slabă. Reducerea fantei pupilare (mioză) în cazul luminii puternice se datorește contracției fibrelor circulare ale musculaturii iriene, în timp ce mărirea pupilei (midriază) se realizează prin contracția fibrelor musculare radiare din iris.

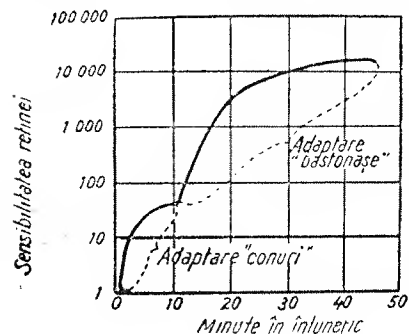


Fig. 518. Adaptarea la întuneric a celulelor cu conuri și cu bastonașe.

Timpul de excitare normală a retinei pentru vederea scotopică nu depășește 0,1 s, în timp ce pentru vederea fotopică acest timp este mai scurt — 0,33 s. În cazul acomodării la lumină, are loc fie o adaptare fotochimică a celulelor cu conuri și bastonașe față de intensitatea stimulului luminos, fie este vorba de o scurtare evidentă a timpului de excitare normală a fotoreceptorilor. Conurile se adaptează mai repede la întuneric, pentru că au posibilitatea să-și sintetizeze mai rapid pigmentii fotosensibili. Ca urmare, în primele minute, în mediul întunecos sensibilitatea conurilor crește de 20—50 de ori și se observă obiectele total neclar. Rămânerea în continuare în mediul fără lumină atrage și adaptarea bastonașelor, proces mai lent dar mai eficace, deoarece, după aproximativ 40 de minute, sensibilitatea bastonașelor a crescut de 15 000 de ori și se pot observa și detaliile obiectelor (viteza de sinteză a fotopigmentului este mai redusă) (fig. 518).

În adaptarea la lumină, procesele biochimice se desfășoară într-un interval mai scurt (3—4 minute), pentru că rodopsina bastonașelor se decolorează rapid, încât adaptarea se realizează numai pe seama conurilor, care își sintetizează fotopigmentul cu viteză mult mai mare. Un rol deosebit de important în adaptarea la lumină și la întuneric îl are și expunerea anterioară a retinei la lumină.

Expunerea de lungă durată la lumină intensă va distruge fotopigmentul, câteodată până la vitamina A, resinteza retinului din vitamina A fiind un proces lent și necesitând un timp mai lung de adaptare.

În cazul adaptării la lumină și întuneric, ochiul are o mare „plasticitate”, putând să-și modifice sensibilitatea de aproximativ un milion de ori, deși sunt situații în care retina nu se poate adapta perfect la iluminarea intensă sau la întuneric.

Dacă intrăm într-o cameră întunecată venind de la lumină intensă a soarelui nu percepem nici măcar punctele luminoase ale obiectelor, exact la fel ca atunci când intrăm într-o încăperă cu luminozitate intensă venind dintr-un mediu foarte întunecat. În acest caz, punctele întunecate ale obiectelor ne par extrem de strălucitoare și vedem imaginea acestora fără contur precis, necesitând contrastele.

În timpul miozei se adâncește focarul ocular, reducându-se cercurile de difuziune la nivel retinian, iar imaginea din axul ochiului devine mai clară. Jocul pupilei este comandat de contracția și relaxarea fibrelor musculare iriene aflate permanent sub controlul inervației simpatico-parasimpatice. Dacă parasimpaticul produce iridoconstricție și mioză, simpaticul va realiza midriază, prin contracția fibrelor radiare,

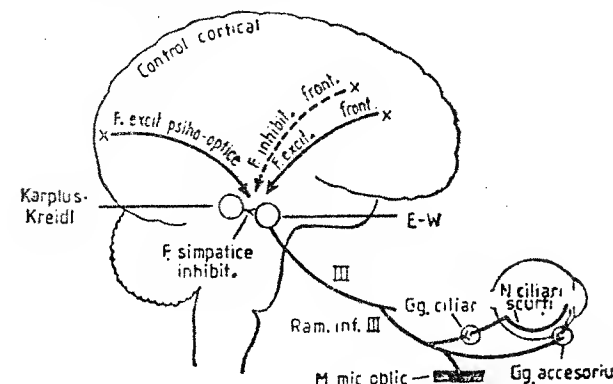


Fig. 519. Arcul reflex parasimpatic iridoconstrictor.

dar, în același timp, va exercita și efect inhibitor asupra centrului pupilar parasimpatic (zona anterioară a nucleului Edinger-Westphal din mezencefal).

Calea eferentă va avea traiectul nervului oculomotor comun și de aici în ganglionul ciliar. Fibrele postganglionare parasimpatice merg pe calea nervilor scurți ciliari, traversează sclerotica și, în spațiul supracoroidian, vor forma plexuri de anastomoză pe fața externă a corpului ciliar, de unde pleacă ramuri pentru mușchiul ciliar, sfincterul pupilar și corneea (fig. 519).

Relaxarea pupilară este comandată de inervația simpatică, reprezentată de centrul hipotalamic Karplus și Kreidl din planșeul ventriculului III, centrul pontin Babinski-Nageotte, centrul bulbar cilio-spinal Budge, grup de celule din tractul intermedio-lateral, dispuse de la punte pe toată măduva cervicală, cât și de la centrul cilio-spinal Budge-Waller ( $C_8-D_1$ ).

Fibrele simpatică părăsesc măduva și, prin ramurile comunicante albe, ajung la ganglionul cervical superior, unde fac sinapsă, traversând apoi fără sinapsă ganglionii cervicali mijlociu și inferior (fig. 520). Fibrele postganglionare amielinice vor ajunge mai întâi la plexul pericarotidian, la cel cavernos, la ganglionul Gasser, apoi, pe calea nervilor oftalmic, nazal și prin nervii ciliari lungi, la mușchiul pupilodilatator. La animalele inferioare, deși se sectionează conexiunile irisului cu sistemul nervos central, pupila este sensibilă la lumină, dovedind existența unor centre comandanți autonomi în structura iriană.

Scoarța cerebrală influențează evident jocul pupilar. Dacă se excită o zonă senzitivă corticală, se obține midriază, în timp ce excitarea unei zone motorii realizează mioză, după cum și filetele iridodilatatoare împrumută calea unui nerv senzitiv, iar cele iridoconstrictoare a unui nerv motor.



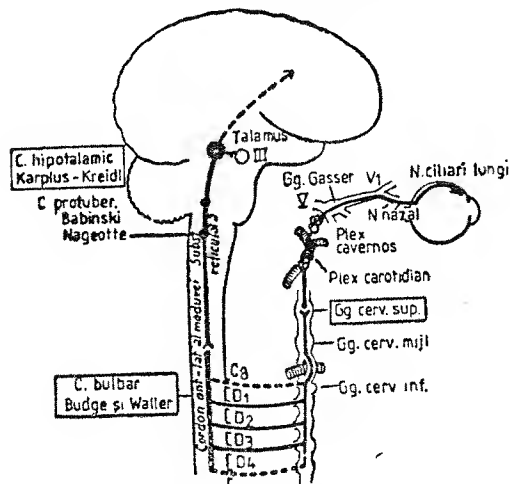


Fig. 520. Arcul reflex simpatetic iridodilatator.

Tonusul centrului dilatator este menținut prin intervenția întregului sistem senzitivo-senzorial și al celui psihic afectiv, iar al centrului iridoconstrictor, prin întreg sistemul proprioceptiv, prin sensibilitatea musculară și cea labirintică.

Midriaza care acompaniază stările de șoc emoțional se datorește inhibării centrului constrictor și mai puțin contracției fibrelor radiare din iris.

În timpul narcozei profunde și al somnului, această acțiune inhibitoare dispăre și pupila va deveni miotică.

Mediația chimică a miozei și midriazei se realizează prin acetilcolină și, respectiv, prin noradrenalină, dar trebuie să amintim și capacitatea irisului de a sintetiza prostaglandine cu rol de modulatori ai transmisiei sinaptice. Prostaglandinele vor avea efect opus noradrenalinei, producând vasodilație și secreție crescută de umoare apoasă. Injectate în camera anterioară, prostaglandinele realizează mioză rezistentă la atropină.

Reflexul fotomotor se studiază în semiobscuritate, subiectul fixând un obiect îndepărtat. Proiectând asupra ochiului un fascicul luminos, se observă micșorarea rapidă și amplă a pupilei, care va persista atâta vreme cât va acționa fasciculul de lumină, după care se observă midriaza. Este vorba de reflexul fotomotor direct, iar pupilograma poate înregistra exact fazele contracției și relaxării musculaturii iriene. Acest reflex există de la naștere, dar spre bătrânețe diminuează, datorită sclerozării țesutului irian. Întreaga retină declanșează reflexul fotomotor, dar macula este regiunea care dă răspunsul cel mai energic la lumina diurnă.

Intensitatea reflexului fotomotor depinde de calitatea luminii și de bruscitatea aplicării stimulului luminos, pentru că aplicarea acestuia în mod progresiv realizează adaptarea retinei la lumină, iar reflexul foto-

motor apare slab reprezentat, ca și în cazul oboselii pupilare din cursul excitării succesive și prelungite a retinei. Iluminarea unei singure retine produce răspuns pupilar și din partea celuilalt ochi (reflex fotomotor consensual), explicat prin existența fasciculului direct și încrucișat al ultimului neuron al căii aferente pupilomotorii.

Calea aferentă a refluxului fotomotor este reprezentată de nervul optic, care culege informații de la receptorii retinieni (bastonașe și conuri). Fibrele pupilare parcurg bandeta optică, pe care o părăsesc înaintea sinapsei cu corpul geniculat lateral din metatalamus, ajungând în brațul conjunctival anterior alături de fibrele fasciculului retinotectal.

Înainte de a ajunge la tuberculii cvadrigemeni anteriori, fibrele pupilomotorii se detașează și ajung în zona pretectală, făcând sinapsă cu nucleul pretectal. După această sinapsă, fibrele ajung în nucleii Edinger-Westphal, în special la cel de partea opusă, cât și la centrul hipotalamic pupilodilatator.

Calea eferentă este comună cu cea constrictoare, deja descrisă.

În cazul afectării căii eferente simpatice apare sindromul Horner, tradus prin mioză de partea leziunii, vasodilație și enoftalmie (căderea pleoapei superioare, cu micșorarea fantei palpebrale).

Distrugerea ambilor nervi optici duce la pierderea reflexului fotomotor, cât și al celui de acomodare la distanță, în timp ce leziunea corpului geniculat lateral, iradiațiile optice sau a cortexului occipital nu modifică reflexul fotomotor.

Pentru vederea de aproape, pupila își micșorează, de asemenea, diametrul, dar cu o viteză mult mai mică decât în cazul răspunsului fotomotor. Este vorba și de acomodare la distanță, în timp ce leziunea corpului geniculat lateral, iradiațiile optice sau a cortexului occipital nu modifică reflexul fotomotor.

Mai întâi apare o acomodare pentru punerea la punct a imaginii pe retină, după care urmează convergența globilor oculari pentru fuziunea imaginilor retiniene, urmată de mioza propriu-zisă, ce reduce aberația dată de modificarea curbării cristalinului.

Toate aceste fenomene care se succed în cazul privirii de aproape a unui obiect sunt sub control parasimpatic.

Fibrele eferente ale răspunsului pupilar în vederea de aproape părăsesc traiectul nervului III înaintea ganglionului ciliar, făcând sinapsă în ganglionul accesoriu Axenfeld.

Se constată, de asemenea, mioză în timpul contracției orbicularului pleoapelor, cu punct de plecare în proprioceptorii de la acest nivel, după cum apare și midriază în abducția globului ocular sau mioză în adducția sa (contracția mușchiului drept intern se asociază cu mioză, iar a mușchiului drept extern cu midriază). Toate senzațiile puternice olfactive, tactile, auditive, gustative realizează midriază bilaterală, cu punct de plecare cortical, ca și în stările afective (frică, mânie, bucurie), în care un rol important revine diencefalului, în special talamusului și sistemului limbic.

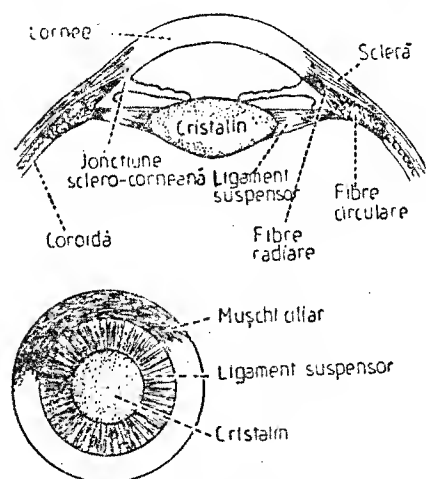


Fig. 521. Adaptarea la distanță.

Acomodarea se realizează prin creșterea curburii feței anterioare a cristalinului și mai puțin a celei posterioare. Rolul cristalinului în acomodare se poate demonstra cu ajutorul imaginilor Purkinje.

Sursa luminoasă plasată în fața ochilor la 30—50 cm va produce trei imagini: prima imagine este mare, dreaptă, luminoasă, produsă de fața anterioară a corneei; a doua imagine — mai mare, dreaptă, mai puțin luminoasă, este dată de fața anterioară a cristalinului, iar cea de a treia imagine — mai mică și răsturnată, produsă de fața posterioară a cristalinului.

Dacă subiectul va privi un obiect apropiat, cea de a doua imagine se micșorează mult, datorită creșterii curburii feței anterioare a cristalinului, când straturile sale corticale alunecă în jurul nucleului central, iar partea centrală va căpăta aspectul de pară, cu creșterea puterii sale de refracție.

În cursul acomodăției apar modificări caracteristice și la nivelul zonei Zinn și al proceselor ciliare. Zonula se relaxează, iar distanța dintre marginea sclerală și circumferința cristalinului se mărește. Atropina instilată în sacul conjunctival va întinde fibrele zonulare (blochează parasimpaticul), în timp ce ezerina (inhibitor al colin esterazei) le relaxează. Mușchiul ciliar realizează modificările cristalinului în cursul acomodăției. Acest mușchi este format din două porțiuni distincte, una cu dispoziție circulară, numită și sfincter ciliar, inervată de parasimpatic, și altă porțiune cu orientare radiară, numită tensorul coroidelor, inervată de simpatic. Fibrele circulare au rol în acomodăția proximală, iar fibrele radiale intervin în acomodăția distală. Miopul nu utilizează acomodăția și va avea zona circulară a acestui mușchi mai slab reprezentată, compa-

**Adaptarea la distanță.** Pentru a vedea obiectele apropiate sau depărtate intervine, de asemenea, acomodarea ochiului, dar de această dată cu participarea eficientă a cristalinului.

Ca să avem o imagine clară a obiectelor apropiate, ligamentele suspensoare ale cristalinului sunt relaxate, cu contracția mușchilor ciliari, ceea ce permite reducerea razei cristalinului, fenomen cu atât mai evident, cu cât obiectul este mai apropiat de ochi (fig. 521).

Acomodația este proprietatea cristalinului de a-și modifica raza de curbură, cu scopul ca un obiect privit să aibă o imagine clară pe retină când se deplasează între punctul proxim și remotum.

rativ cu a emetropului. Din punct de vedere filogenetic, acomodăția distală a apărut mai devreme decât cea proximală, motiv pentru care fibrele radiale se dezvoltă în viața embrionară înaintea celor circulare. Acomodația este un proces reflex. Calea sa eferentă este reprezentată de nervul optic și poate avea un traiect scurt, prin nervul optic, bandelele optice, regiunea pretectală și, de aici, prin bifurcare, la cei doi nuclei Edinger—Westphal.

Traiectul lung duce impulsul până la zona calcarină din lobul occipital, unde are loc decodificarea informației.

Acomodația este un reflex condiționat câștigat prin autoînvățare, evident după vârsta de doi ani, adică după ce funcția maculară se dezvoltă. Calea eferentă a acomodăției proximale este parasimpatică, ajungând în celulele de talie mică din zona posterioară a nucleului mezencefalic, care constituie centrul propriu-zis al acomodăției, deoarece partea anterioară a acestui nucleu reprezintă centrul iridoconstrictor. Pe calea nervului III, influxul ajunge la ganglionul ciliar și, prin nervii ciliari scurți, la zona circulară a mușchiului ciliar. Atropina blochează acomodăția proximală, iar ezerina o prelungește.

Calea eferentă a acomodăției distale este simpatică, cu punct de plecare în zona hipotalamică, după care, pe simpaticul cervical, la ganglionul cervical superior și, de aici, prin plexul pericarotidian, ganglionul Gasser, ramul oftalmic al trigemenului, nervul nazal și nervii ciliari lungi, spre zona radială a mușchiului ciliar. Receptorul este de tip  $\beta_2$ -adrenergic, iar mediatorul chimic — noradrenalina. Deoarece nervii ciliari scurți au cronaxia mai mică decât cei lungi, viteza de acomodare este mai mare pentru acomodăția proximală. Acomodația proximală se asociază și cu convergența globilor oculari. La baza reflexului de convergență stă reflexul de fixație maculară, care apare spre vârsta de 6 ani, prin dezvoltarea vederii binoculare și prin intervenția zonelor superioare de coordonare și învățare.

Miopul acomodează mai puțin decât emetropul, iar hipermetropul acomodează cel mai mult. Oboseala generală, insomnia și anoxia prelungește și diminuează capacitatea de acomodare.

**Punctul remotum** corespunde celei mai mari distanțe la care ochiul vede clar un obiect, iar **punctul proxim** — punctul cel mai apropiat de ochi la care un obiect se vede clar. Punctul proxim se află la o distanță de 10 cm față de corneă, iar după vârsta de 75 de ani se confundă cu punctul remotum situat la infinit. Miopul va avea punctul proxim mai apropiat de ochi decât emetropul, iar hipermetropul îl va avea mai depărtat. Distanța dintre punctul proxim și remotum, exprimată în metri, poartă numele de *parcursul acomodăției*, iar modificările refracției oculare, exprimate în dioptrii, reprezintă *amplitudinea acomodativă*. Aprecierea acomodăției se poate realiza cu refractometrul sau cu testul Duane, care apreciază distanța de ochi la care două linii cu lungimea de 3 mm și grosimea de 0,2 mm desenate pe o hârtie albă vor fi văzute contopite; se determină astfel punctul proxim al ochiului.

## 20.10. ANALIZATORUL GUSTATIV

## 20.10.1. PARTICULARITĂȚI STRUCTURALE

Segmentul periferic al analizatorului gustativ este reprezentat de *mugurele gustativ*, care conține receptori gustativi, reprezentați de celule specifice, ce iau naștere în mod permanent prin diviziunea mitotică a celulelor epiteliale de susținere din jurul acestora. Mugurele gustativ va conține, deci, atât celule senzoriale tinere, cât și mature, a căror perioadă de existență variază între 10—12 zile.

Suprafața limbii este brăzdată de ereste, care nu sunt altceva decât papile gustative ce conțin muguri gustativi.

Se descriu patru categorii de papile, și anume:

- *papile circumvalate* sau *caliciforme*, în număr de 7—12, ce formează „V”-ul lingual, prezente pe fața dorsală a limbii;
- *papile foliate*, dispuse pe marginile limbii și în zona sa posterioară, mai numeroase la copii;
- *papile fungiforme*, în număr de 150—200, cu diametrul mic;
- *papile filiforme*, plasate, ea și cele fungiforme, difuz pe fața dorsală a limbii.

Papilele gustative, cu excepția celor filiforme, prezintă muguri gustativi, plasați fie în pereții șanțului care circumscrie zona centrală a papilelor circumvalate, fie pe suprafața lor superioară, cum este cazul papilelor fungiforme. Papilele filiforme nu conțin muguri gustativi, dar, având bogate terminații nervoase care le înconjură, prezintă un rol mecanic deosebit.

La baza papilelor circumvalate și foliate sunt prezente glande, în a căror secreție se va dizolva și dilua substanța sapidă, după cum vor participa și la îndepărtarea microbilor și a reziduurilor alimentare din papile.

**Mugurele gustativ** are un diametru de  $1/30$  mm ( $33 \mu\text{m}$ ) și o înălțime de  $1/16$  mm ( $62,5 \mu\text{m}$ ), conținând aproximativ 40—50 de celule, grupate în celule senzoriale, bazale și de susținere (fig. 522).

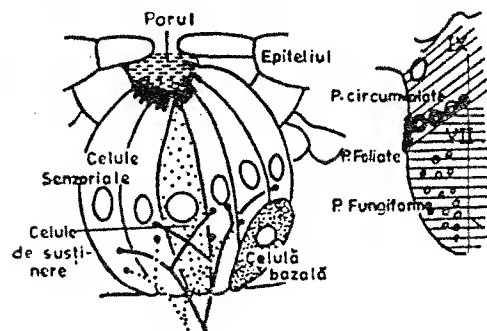


Fig. 522. Mugurele gustativ. Distribuția papilelor pe limbă.

Celulele senzoriale au o formă alungită și efilată spre capete. Polul gustativ al acestor celule prezintă prelungiri, sub formă de cili scurți și subțiri (microvili), cu lungimea de 2—3  $\mu\text{m}$  și lățimea de 0,2  $\mu\text{m}$ , ce ies prin porul gustativ la suprafața limbii.

Polul opus al celei este inserat pe membrana bazală a epitelului, fiind înconjurat de fibre senzitive și motorii, cu care realizează sinapse. Dacă aceste fibre se secționează, celulele senzoriale gustative degenerază, dovedind existența unui factor trofic proteic la capătul terminațiilor nervoase cu tropism spre celulă.

Spre deosebire de celulele senzoriale, cele de susținere sunt mai lente, cu o formă de semilună, situate în jurul mugurelui gustativ.

Metode moderne de histoenzimologie au pus în evidență faptul că mugurele gustativ conține un singur tip de celule în stadii diferite de maturizare și funcționare, deoarece, din punct de vedere metabolic, aceste celule nu se diferențiază.

Mugurii gustativi sunt răspândiți neuniform pe suprafața limbii. Cei mai mulți se găsesc în celulele circumvalate și formează „V”-ul lingual. Un număr mai mic se găsește în papilele fungiforme din zona ventrală a limbii, cât și în cele foliate aflate în special pe zona postero-laterală linguală. Se mai găsesc, de asemenea, muguri gustativi răspândiți pe zona palatului moale, pe pilierii amigdalieni, în zona nazo-faringiană, pe epiglota, faringe și în zona superioară a laringelui.

Adulții posedă aproximativ 10 000 de muguri gustativi, iar copiii — ceva mai mult. După vârsta de 45 de ani, mugurii gustativi degenerază, ceea ce explică reducerea senzației gustative cu vârsta.

Gusturile fundamentale sunt sesizate diferențiat de către mugurii gustativi. Gustul dulce se percepe în special în zona anterioară a limbii, acru și sărat — în zonele laterale linguale, iar gustul amar la nivelul papilelor circumvalate de pe zona posterioară a limbii. Mugurii gustativi răspund la toate cele patru gusturi primare, dar au posibilitatea să răspundă, de exemplu, mai mult la acru și sărat sau mai mult la dulce și amar, ceea ce explică perceperea mai bună a acestor gusturi în anumite zone ale limbii, unde se găsesc în proporție mai mare mugurii respectivi.

## 20.10.2. STIMULAREA MUGURELUI GUSTATIV

Ca și la alte celule senzoriale receptoare, membrana celulelor gustative este electronegativă la interior și pozitivă la exterior. În momentul în care se aplică substanța gustativă pe microvilul mugurelui gustativ are loc o ușoară scădere a potențialului de membrană, aproximativ proporțională cu logaritmul concentrației substanței gustative excitatoare. Această modificare a potențialului membranelor constituie, în realitate, potențialul de receptor al celulelor gustative, al cărui mecanism de producere rămâne încă neclar. Se presupune că substanța gustativă este absorbită pe suprafața cilului gustativ, fenomen care modifică proprietățile fizice ale membranei cilului, probabil, în primul rând, permeabilitatea față de ioni, producându-se depolarizarea membranelor. Fiecare substanță

gustativă va produce modificări diferite în proprietățile fizice ale membranei cilului gustativ, încât și răspunsul va fi diferențiat. Este vorba de o interacțiune moleculară a substanței sapide cu membrana receptorului, adică un fenomen mai mult chimic, decât electrostatic.

În formarea potențialului receptor se aduc în discuție nu numai modificarea potențialului de membrană al celulelor gustative, ci și viteza de deplasare a ionilor, ceea ce determină specificitatea răspunsului gustativ. La viteze egale de deplasare a cationilor și anionilor, substanța respectivă nu are gust sau are un gust amar (ClK, BrK, KClO<sub>3</sub>).

Dacă viteza anionilor este mai mare, gustul va fi sărat (ClNa, BrNa, INa), iar, dacă aceasta va fi foarte mare, gustul substanței va fi dulce (ClLi, BrLi, ILi); în cazul în care crește viteza cationilor apare gustul acru (acetat de Na, acetat de K, soluții de acizi). Alți cercetători aduc în discuție prezența pe membrana celulelor gustative receptoare a unor proteine specifice diferite pentru fiecare senzație gustativă.

S-au izolat, astfel, proteine receptoare pentru substanțele dulci, care pot fi blocate de cocaină, cât și pentru cele acre și amare. În acest fel, se încearcă explicarea apariției senzațiilor gustative, deși încă nu sunt date concludente.

Rezultatele experimentale se completează reciproc, pentru că la baza formării gustului stă, pe de o parte, absorbția substanței sapide pe membrana celulei senzoriale, dar, în același timp, are loc o legare labilă a acesteia cu componentele membranare care, în final, va realiza tot modificări ale permeabilității membranei pentru ioni.

Inhibarea specifică a unuia sau altuia din gusturi, prin blocarea receptorilor colinergici după curarizare, arată că în formarea potențialului receptor gustativ are un rol deosebit interacțiunea moleculară dintre substanțaapidă și proteina specifică de pe membrana celulei gustative. De asemenea, se discută și rolul filetelor nervoase trofice ale celulelor gustative, ce ar realiza o hiperpolarizare membranară, deci un fel de „rezistență” față de stimulii gustativi.

Diametrul polului mugurelui gustativ are un rol deosebit în formarea senzației gustative. Sub influența substanței solvite apar modificări spațiale ale conformației membranei papilelor, ceea ce va determina schimbarea dimensiunilor porului gustativ. Așa, spre exemplu, s-a putut demonstra că grupările tiol realizează contracția porului, în timp ce ionii de cupru, nichel și zinc produc dilatarea acestuia.

### 20.10.3. TRANSMISIA IMPULSURILOR GUSTATIVE

Fibrele aferente ale mugurelui gustativ sunt la origine amielinizate și vor forma în interiorul celulelor receptoare plexul intragemal, care sub membrana bazală va da naștere plexului subgemal, iar la periferia mugurelui, plexurilor perigemale. Fibrele care părăsesc mugurele gustativ devin mielinizate și vor forma nervii gustativi.

Prin nervul coarda timpanului — ram din facial — impulsurile gustative sunt culese din zona celor 2/3 anterioare ale limbii, iar prin nervul glosfaringian, din 1/3 posterioară a limbii. Primul neuron al căii gustative este reprezentat de ganglionul geniculat, pentru coarda timpanului, și de ganglionul Andersch și Ehrenritter, pentru glosfaringian. De la acești ganglioni, impulsurile gustative sunt conduse spre cel de-al doilea neuron, situat în nucleul tractului solitar din bulb. Tot la acest nivel ajung pe calea nervului vag și impulsurile gustative de la baza limbii, faringe, palatul moale, epiglota și laringe. Fibrele nervoase ale căii gustative care părăsesc nucleul tractului solitar trec de partea opusă și urcă pe calea lemniscului medial (banda Reil mediană) până la al treilea neuron al căii, reprezentat de nucleul dorsal postero-median din talamus.

Proiecția corticală este localizată în zona inferioară a circumvoluției parietale ascendente (zona operculară a lobului insulei — aria 43), în apropierea centrilor motori ai limbii, ai musculaturii masticatorii și ai deglutiției (fig. 523). Din tractusul solitar, un număr mare de impulsuri ajunge direct la nucleii salivatori superiori și inferiori, de unde se transmit comenzi secretoare pentru glandele parotide pe calea nervului glosfaringian (de la nucleul salivar inferior din bulb) și pe calca nervului facial (de la nucleul salivar superior din punte) pentru glandele submandibulare și sublinguale. Pe aceste căi reflexe se va realiza secreția salivară din timpul ingestiei de alimente, necesară digestiei bucale. De asemenea, de la nivelul tractului solitar pleacă și ramuri colaterale spre nucleul reticulat al formațiunii reticulate, de unde, pe calea tractului reticulo-bulbar, ajung fibre atât spre glandele salivare, cât și la mușchii pieloși ai feței, la mușchii masticatori, la mușchii ce intervin în deglutiție și cei motori ai limbii, cu scopul coordonării mișcărilor asociate senzațiilor gustative. În transmiterea excitației gustative, fiecare fibră nervoasă colectează informațiile de la mai multe celule gustative, după cum poate răspunde la mai mulți excitanti gustativi cu calități diferite.

Sub influența stimulului gustativ, fibrele nervoase gustative generează micropotențiale de acțiune, în special în primele 2—3 s de stimulare, după care frecvența lor scade, dar se păstrează la un nivel constant, proporțional cu concentrația și calitatea stimulului gustativ, producând, la o concentrație normală, descărcări prelungite în fibrele gustative.

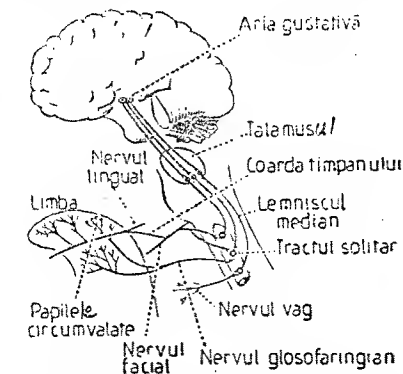


Fig. 523. Segmentul intermediar și proiecția corticală a sensibilității gustative.

## 20.10.4. EXCITANȚII RECEPTORILOR GUSTATIVI

Nu toate substanțele pot fi excitanti gustativi. Din acest punct de vedere, deosebim substanțe cu gust, sau sapide, și substanțe fără gust, sau insipide. Datorită unei anumite structuri chimice, o substanță poate crea o anumită senzație gustativă sau nu o creează deloc.

*Substanțele acre* sunt acide iar intensitatea senzației gustative de acru este proporțională cu logaritmul concentrației ionilor de hidrogen din compoziția substanței respective.

*Gustul sărat* este produs de către sărurile ionizabile, dar calitatea senzației gustative de sărat diferă de la o sare la alta. Cationii sărurilor sunt cei care dau senzația de sărat, iar anionii participă într-o măsură mai mică.

*Gustul dulce* nu este produs numai de o singură categorie de substanțe chimice, ci se includ aici zaharurile, glicolii, alcoolii, aldehidele, cetonle, amidele, esterii, acizii aminați, acizii sulfonați, acizii halogenați, sărurile anorganice de plumb și beriliu.

*Gustul amar*, ca și cel dulce, este produs de o serie întreagă de substanțe chimice organice. Alcaloizii sunt cei mai importanți stimuli pentru amar și includ droguri folosite în practica medicală, cum ar fi chinina, cofeina, stricnina, nicotina.

Există substanțe care, pentru moment, lasă senzația de dulce, ca mai târziu să producă senzația de amar; este cazul zaharinei — folosită mult de către diabetici. Dacă substanțele amare se găsesc în concentrație crescută în alimente, atât omul, cât și animalul le refuză. Gustul amar este produs de către alcaloizii prezenți în plantele otrăvitoare, încât ajută la selectarea acestora pentru alimentație, constituind gustul de protecție al omului și animalelor. De altfel, sensibilitatea gustativă pentru amar este foarte ridicată comparativ cu celelalte gusturi. Astfel, dacă gustul acru al acidului hidroclic se percepe la o concentrație de 0,0009 N, cel sărat pentru  $\text{ClNa}$  la 0,01 M, cel dulce pentru sucroză la 0,01 M, pentru chinină progul gustativ este de 0,000008 M.

De asemenea, trebuie amintit și faptul că în sesizarea unui gust are importanță deosebită și componenta afectivă. Ca o substanță să poată avea un gust, ea trebuie să se dizolve, deși nu toate substanțele solubile sunt sapide.

Saliva este principalul solvent pentru substanțele sapide, pe care le și diluează dacă concentrația lor este prea mare, alături de mișcările limbii, care ajută la dizolvarea mai rapidă în salivă a substanței gustative, realizând, în același timp, și răspândirea acesteia pe toată suprafața receptoare gustativă.

## 20.10.5. SENZAȚIA GUSTATIVĂ

La apariția senzațiilor gustative participă o serie întreagă de fenomene senzoriale secundare, deoarece la conștientizarea gustului iau parte atât sensibilitățile olfactivă, tactilă, termică și dureroasă ale zonei gusta-

tive, cât și sensibilitatea proprioceptivă a mușchilor masticatori și linguali. Gustul apare ca o rezultantă a informațiilor percepute pe mai multe căi, cu scopul definirii cât mai complete a calităților chimice și fizice ale obiectului introdus în cavitatea bucală.

Apariția unei anumite senzații gustative diferă după sensibilitatea respectivă, fiind maximă pentru amar și minimă pentru sărat, după cum diferă și după zona excitată a limbii, știind că sensibilitatea gustativă se reduce de la vârful spre baza limbii. Sunt situații în care senzația gustativă persistă și după îndepărtarea stimulului respectiv, fenomen explicat prin participarea zonelor centrale nervoase la activitatea celei receptoare. Este cazul persistării senzației de amar chiar după clătirea îndelungată a cavității bucale după chinină sau accentuarea acestei senzații la proiectarea limbii în afara cavității bucale. De asemenea, prin masticarea unei substanțe amare, senzația gustativă este mai diminuată, probabil prin apariția unei inhibiții de stingere în centrul gustativ cortical, produsă de activarea altor centri din jur, cu punct de plecare proprioși exteroceptorii antrenați în masticatie. Persistența senzației gustative după îndepărtarea excitantului corespunzător nu se mai întâlnește în cazul leziunilor diverselor etaje ale segmentului intermediar gustativ, sau al celui cortical, după cum persistența senzației este mult crescută la persoanele cu disfuncții cortico-subcorticeale.

Senzațiile gustative pot fi considerate atât ca *senzații de bază* (dulce, amar, sărat și acru), produse de substanțe pure ce acționează izolat, cât și ca *senzații mixte*, produse de amestecarea substanțelor de bază. Dacă se excită receptorul gustativ cu un excitant neadecvat, cum ar fi curentul electric, se poate obține o *senzație gustativă nespecifică*.

Există o multitudine de senzații gustative realizate prin combinarea celor patru senzații fundamentale cu senzațiile tactile, olfactive sau dureroase.

Cercetătorii au încercat să clasifice substanțele sapide după structura chimică, după greutatea moleculară, după gradul de solubilitate, dar nu s-au obținut rezultate prea concludente. Totuși, se poate admite că ionul de hidrogen este caracteristic gustului acru, deși nu există un paralelism între concentrația acestui ion și intensitatea gustului respectiv. Este cert faptul că nu numai structura chimică, ci și greutatea moleculară influențează gustul, și anume substanțele cu mase moleculare mici vor fi sărate sau dulci, în timp ce substanțele cu greutate moleculară mai mare realizează gustul de amar. Cele cu greutate moleculară mult prea mare nu se pot dizolva și, deci, nu produc nici o senzație. Sunt situații în care senzațiile gustative pot avea modificări cantitative constând în scăderea (hipogeuzie) până la dispariție a gustului (ageuzie), care pot fi genetice sau dobândite, prin lezarea unor zone din segmentul intermediar de conducere sau a zonei centrale corticale.

Pot exista, de asemenea, modificări calitative (disgeuzie și parageuzie), atunci când se confundă senzațiile gustative, cum ar fi cazul unor intoxicații sau al unor dereglări endocrine. În halucinațiile gustative, subiectul realizează o senzație gustativă ce apare în lipsa unui stimul gus-

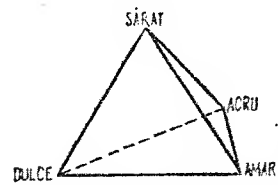


Fig. 524. Prisma gustativă Henning.

tativ corespunzător — cum ar fi cazul unor afecțiuni ale sistemului nervos central.

Henning imaginează „prisma gusturilor”, în care fiecare unghi reprezintă un gust fundamental, iar laturile prismei — o combinație a celor două gusturi vecine; fiecare punct din interiorul prismei va fi o rezultantă a tuturor gusturilor fundamentale (fig. 524).

*Pragul gustativ* reprezintă concentrația minimă a substanței solvite pentru a produce senzația gustativă minimală. Pragul gustativ diferă în funcție de o serie de factori, printre care suprafața de stimulare, temperatura substanței gustative (optimă pentru soluții la 30—40°C), influența luminii (sensibilitatea gustativă scade la întuneric), prezența senzației de foame, știind că foamea scade pragul pentru dulce și sărat, în timp ce crește cel pentru amar. De asemenea, pragul gustului depinde și de o serie de factori psihologici, de starea de odihnă sau oboseală nervoasă, după cum poate suferi variații în faza gravidității. Pentru alegerea alimentelor participă și analizatorul olfactiv care, împreună cu cel gustativ, dă posibilitate omului și animalelor să se hrănească corespunzător și să-și asigure secreția fiziologică a sucurilor digestive. Experimental s-a constatat că animalul își alege alimentele după necesitățile organismului, prin intermediul analizatorului gustativ. Astfel, un animal adrenalectomizat va prefera apa sărată celei cu concentrație normală de clorură de sodiu. Cel paratiroidectomizat va alege apa cu mai multă clorură de calciu, în timp ce animalul injectat cu cantități mari de insulină își va alege alimentele dulci pentru hrană. Preferința pentru un gust sau altul este rezultatul unor procese nervoase centrale, și nu periferice, de la nivelul mugurelui gustativ, pentru că o serie întreagă de experimente pe animal au arătat că preferința gustativă poate fi produsă la animal chiar în absența modificărilor incluse în mugurele gustativ de către substanța respectivă. Preferința gustativă este, de asemenea, dominată de realizarea plăcerii sau neplăcerii față de substanța ingerată. Dacă o persoană se îmbolnăvește după consumul unui aliment, va avea imediat o aversiune pentru alimentul respectiv, care îi va crea neplăcere ori de câte ori îl va consuma sau numai îl va vedea. Prin antrenament poate crește sensibilitatea gustativă, încât se poate ajunge la o discriminare perfectă a gusturilor apropiate. Este cazul degustătorilor de vinuri și, în general, al persoanelor cu un deosebit rafinament alimentar.

În toate aceste cazuri, este vorba și de contrastul gustativ simultan sau succesiv, când se remarcă doar unul din cele patru gusturi fundamentale amestecate. Această calitate a recepției gustative este probabil completată de o funcționare perfectă a tuturor segmentelor analizatorului, în primul rând a zonei de proiecție corticală.

#### 20.10.6. ADAPTAREA GUSTATIVĂ

Adaptarea gustativă apare atunci când stimulul gustativ acționează un timp îndelungat asupra receptorului. Prin mișcările limbii, prin cele de supt și de masticatie se stimulează și alți receptori gustativi încă neadaptati. Dacă se produce stimularea progresivă și constantă a receptorilor gustativi, se observă o reducere a capacității funcționale prin apariția fenomenului de adaptare. Adaptarea este invers proporțională cu intensitatea și viteza cu care excitantul se răspândește pe suprafața limbii; orice modificare a intensității stimulului scade adaptarea pentru o anumită perioadă de timp, dar aceasta re apare la un nou stimul gustativ. Sub acțiunea prelungită a unui stimul, sensibilitatea gustativă poate diminua până la dispariție, fenomen care apare mai rapid pentru substanțele dulci și sărate.

În cadrul adaptării, sensibilitatea gustativă scade numai în raport cu categoria de stimuli aplicați și persistă sau se intensifică pentru ceilalți stimuli gustativi. După adaptare, restabilirea sensibilității gustative este evidentă, în special pentru gustul sărat și mai greu pentru cel amar. Adaptarea la periferia analizatorilor gustativi este legată atât de instalarea potențialului de receptor, cât și de mecanismul transmiterii acțiunii spre dendrita primului neuron.

Procese centrale ale adaptării sunt mai complexe și, probabil, legate de mecanismele electro-chimice ale repolarizării neuronilor din întregul circuit cortico-cortical și talamo-cortical de activare a zonei gustative.

#### 20.10.7. EXPLORAREA GUSTATIVĂ

Oferind indicații deosebite în diferite boli, conturând aptitudini profesionale ale degustătorilor de vinuri și alimente, metodologia investigării gustului s-a dezvoltat progresiv. Se pot investiga papilele gustative izolate, diverse regiuni ale limbii sau întreaga sa suprafață.

Explorarea gustativă urmărește integritatea segmentului periferic al analizatorului, integritatea căilor de conducere și a centrilor corticali gustativi, apreciind existența senzației gustative, modul de răspuns la excitanții specifici, absența gustului în zona cercetată.

Metodele utilizate pentru investigarea gustului diferă după stimulul folosit: soluții apoase; substanțe solide sau gelatinoase; substanțe volatile; curent electric etc.

Utilizarea *soluțiilor apoase* pentru aprecierea funcției gustative se realizează prin:

— clătirea gurii cu soluția de cercetat, metodă ce exclude stimulii de altă natură (termici, presiune, tact, durere și miros, fum), asigurând îndepărtarea prealabilă a resturilor alimentare prin clătirea cavității bucale cu apă distilată la 30°C și respectând o pauză de 40—60 s între aplicările substanței pe limbă, spre a evita adaptarea. Este, de altfel, metoda pe care o folosesc degustătorii profesioniști;



— tamponarea sau pensularea limbii, menținută de examinador cu o compresă de tifon, metodă care respectă, de asemenea, clătirea cavității bucale și pauzele dintre aplicările substanței, pentru a nu permite adaptarea. Se pot, de asemenea, aplica și soluții sub formă de picătură, permițând o perfectă dozare a substanței de cercetat. Soluțiile vor fi termostatate, iar concentrația lor va crește progresiv, utilizând în practică un set de 60 de flacoane prevăzute cu pipete, așezate într-o cutie portabilă. Este cea mai bună determinare a pragului pentru gusturile fundamentale;

— testul gradării stimulului — ca o metodă cantitativă relativ fidelă, care urmărește aprecierea concentrației unei singure picături dintr-o soluție situată pe o scară liniară absolută, de la 0—100, în care 100 reprezintă maximum de intensitate gustativă reclamată de subiect pentru substanța respectivă, înainte de începerea determinării. Răspunsurile se plasează pe curba concentrațiilor și se apreciază dacă sensibilitatea gustativă este păstrată. Neajunsul metodei constă în faptul că suprafața de contact a stimulului gustativ cu mucoasa linguală este prea mică și rezultatele investigării pot fi eronate.

În toate procedeele care urmăresc sensibilitatea gustativă, testarea se realizează simetric, pe ambele părți ale limbii în mod obligatoriu, urmărindu-se diferențele de sensibilitate sau apariția eventualelor confuzii ale gusturilor.

Metodologia explorării gustului prin aplicări de *substanțe solide* sau *gelatinoase* cuprinde un aspect mai complex, urmărindu-se și timpul de solvire în salivă a substanței de examinat. Modul de aplicare este variat:

- pulverizarea substanțelor fin măcinate;
- aplicarea de corpuri poroase îmbibate în soluțiile de cercetat;
- aplicarea cristalelor de sare de bucătărie sau de extract de gențiană, zahăr sau acid tartric;
- gelificarea soluțiilor prin adaos de gelatină 2%. Substanțele gelatinoase sunt utilizate pentru a testa sensibilitatea gustativă palato-faringiană, zonă în care lichidele aderă mai greu.

Utilizarea *substanțelor volatile* permite o mai bună dozare cantitativă a stimulului, dar și o mai corectă localizare a răspunsului.

Explorarea gustului cu *stimuli electrici* prezintă avantajul localizării precise a disfuncției gustative observate, utilizând un stimul la care se poate grada ușor intensitatea și care nu difuzează. În acest sens, electrogustometria prin curent continuu este deosebit de fidelă și ușor de utilizat. Mecanismul „gustului electric” nu este pe deplin elucidat, dar se incriminează atât electroliza salivei, cât și stimularea directă a stimulilor gustativi. Stimularea elementelor receptoare gustative în această metodă se realizează folosind procedeul bipolar sau unipolar. Electrozii vor fi buni conducători de curent electric, cu suprafață mică și confecționați din material ușor, impolarizabil. Se folosesc pentru explorarea gustului electrozi din Ag sau din Ag—AgCl.

Metoda permite stabilirea excitabilității gustative, determinând reobaza și cronaxia gustativă, latența gustativă, frecvența de contopire a gusturilor. Prin această metodă se determină ușor pragul de stimulare și evoluția adaptării gustative. Pentru explorarea integrității funcționale a nervului facial se utilizează electrogustometria, procedeu asemănător cu audiometria.

În tulburările genetice, neurologice și endocrinologice, metoda se folosește cu mai mult succes decât cele descrise anterior. Precizia, rapiditatea și comoditatea (nu mai este necesară clătirea cavității bucale după fiecare concentrație) susțin utilizarea explorării sensibilității gustative prin stimuli electrici înaintea celorlalte metode, recomandând-o ca cea mai obiectivă dintre toate celelalte metode de explorare.

Metodele complexe permit, de asemenea, înregistrarea grafică a sensibilității gustative globale cu ajutorul gustometrului automat Bekesy sau individualizarea unei singure papile și aprecierea răspunsului său la un stimul gustativ.

Deși au multă obiectivitate, aceste metode nu s-au răspândit în practica medicală. Pentru investigarea corectă a analizatorului gustativ trebuie ținut seama de simptomatologia acestuia, de cauza genetică sau funcțională situată la nivelul segmentului periferic, de conducere sau al zonei de proiecție corticală, din bolile endocrine și metabolice.

De altfel, în medicina legală și în industria alimentară, analizatorul gustativ este de un real folos pentru decelarea unor substanțe toxice cu gust caracteristic.

## 20.11. ANALIZATORUL OLFACTIV

Mirosul, ca și gustul, reprezintă un simț chimic ce dă posibilitatea omului și animalelor să-și aleagă hrana și să evite substanțele toxice cu miros specific. Excitarea gustativă va determina indirect excitarea olfactivă și invers, încât cele două simțuri au reale conexiuni funcționale.

Mirosul este simțul cel mai puțin cunoscut, datorită localizării segmentului său receptor în zona superioară a foselor nazale, zonă mai greu de abordat. Este un simț foarte vechi din punct de vedere filogenetic, cu un rol deosebit la animale și mai puțin la om.

### 20.11.1. PARTICULARITĂȚI STRUCTURALE

Mucoasa olfactivă este localizată în porțiunea superioară a septului nazal, medial pe faldurile cornetului nazal superior și doar pe o mică porțiune a celui mijlociu, acoperind și lama ciuruită a etmoidului, având o suprafață de aproximativ 2,4 cm<sup>2</sup> pentru fiecare fosă nazală.

În zonele amintite, mucoasa respiratorie prezintă unele modificări, fiind mai subțire și conținând un epiteliu și un corion mai bogat vascularizate și inervate atât senzitiv, cât și vegetativ.

*Epiteliul olfactiv* conține celule receptoare, celule de susținere și celule bazale.

Celulele receptoare olfactive (Schultze) se află răspândite printre celulele ciliate de tip respirator, în număr de aproximativ 100 milioane, considerate neuroni bipolari senzitivi derivați din sistemul nervos central.

Celulele bazale vor da naștere în mod continuu primelor două tipuri celulare (receptoare și de susținere), printr-o diferențiere morfologică și funcțională.

Celulele de susținere, cu formă prismatică, prezintă la extremitatea apicală cili. Conțin granulații de caroten sau esteri ai vitaminei A, ce nu au rol deosebit în funcția acestor celule. În afara rolului de susținere, aceste celule au și un rol trofic pentru epiteliul olfactiv.

Celulele receptoare olfactive se găsesc răspândite printre cele de susținere. Prelungirea lor dendritică se îndreaptă către suprafața mucoasei nazale, depășind celulele de susținere. Prelungirea dendritică se termină cu o dilatație („buton olfactiv”) ce conține 6—8 granulații, de pe suprafața căreia se exteriorizează mici perișori bogați în filamente, un fel de microvilozități. Acești cili olfactivi, cu diametrul de 0,3  $\mu\text{m}$  și lungimea de 50—150  $\mu\text{m}$ , vor proemina pe mucoasa olfactivă.

Substanța odorantă din atmosferă intră în contact cu cilul olfactiv prin intermediul mucusului secretat de către glandele Bowman (fig. 525).

Axonii celulelor receptoare sunt fibre slab mielinizate, care, după unire, străbat lama ciuruită a etmoidului, realizând nervii olfactivi, ce vor face sinapsă cu celulele mitrale din bulbul olfactiv (al doilea neuron al căii olfactive). Citoplasma celulelor senzoriale conține un bogat dispozitiv mitocondrial, iar microscopul electronic a pus în evidență suprafețe de contact atât între celulele senzoriale, cât și între acestea și celulele de susținere.

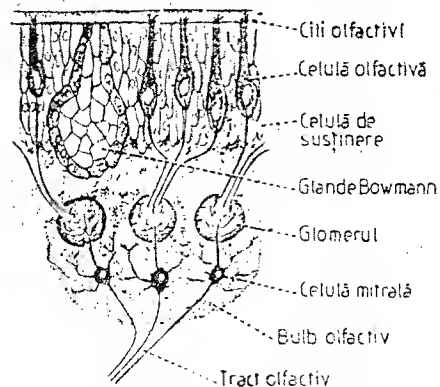


Fig. 525. Structura mucoasei olfactive.

Corionul reprezintă suportul conjunctiv al epiteliului. Este format din țesut conjunctiv lax, în care se găsesc frecvente fibre elastice ce realizează o rețea, în ochiurile căreia sunt prezente vase limfatice și fibre nervoase amielinice. Corionul realizează atât fixarea epiteliului, cât și vascularizarea adecvată a acestuia, independentă de cea a mucoasei respiratorii.

Glandele mucigene Bowman ce se deschid la suprafața epiteliului senzorial vor secreta mucusul ce va influența proprietățile

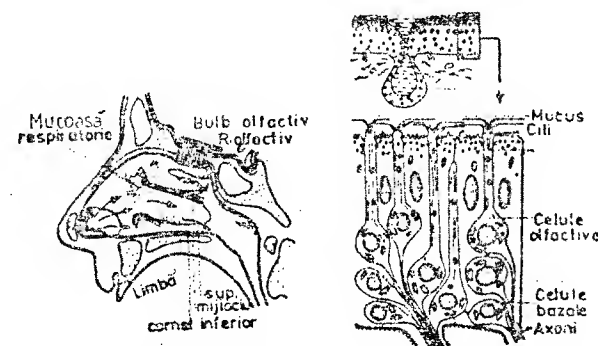


Fig. 526. Mucoasa olfactivă — plasare și aspect microscopic.

fizice și chimice ale excitantului odorant, probabil prin reacții redox, producând modificările potențialului membranelor de repaus al cililor olfactivi, cu apariția potențialului de receptor (fig. 526).

*Calea de conducere* a analizatorului olfactiv este reprezentată de axonii celulelor olfactive (ce constituie primul neuron al căii), grupați în fascicule de 20—30 de fibre, ce vor străbate lama ciuruită a etmoidului și vor forma nervul olfactiv. Aceste fibre fac sinapsă cu dendritele celui de-al doilea neuron, reprezentat de celulele mitrale din bulbul olfactiv, realizând o formă complexă de sinapsă, denumită *glomerul olfactiv*. Axonii celulelor mitrale vor forma tracturile olfactive, ce se vor îndrepta spre zonele de proiecție corticală.

*Proiecția corticală:* la extremitatea sa posterioară, tractul olfactiv se bifurcă în două bandelete mici (striuri olfactive), care vor avea direcții diferite. Bandeleta olfactivă externă se va termina în uncusul hipocampusului, iar cea mediană în partea anterioară și inferioară a ciocului corpului calos (septum). Între aceste două arii de proiecție din paleocortex există numeroase relații anatomice și funcționale, care leagă septul de uncusul hipocampus.

Ramul maxilar al trigemenului va conduce și el influxuri olfactive din zona mucoasei respiratorii superioare. În realizarea unei imagini olfactive complexe, pe lângă analizatorul olfactiv participă și cel gustativ, cât și sensibilitatea senzitivă din această regiune.

La om, zona corticală a olfacției prezintă și funcții asociative — psihomotoare și comportamentale, dar și funcții viscero-reglatoare.

Căile nervoase ce părăsesc nucleul amigdalian și uncusul hipocampus (cortex — entorinar) joacă un rol deosebit pentru realizarea olfacției. Aceste fibre, după releul în corpii mamilari, realizează atât tractul mamilot-lamic Vic d'Azir, prin intermediul căruia se transmit impulsuri ex-

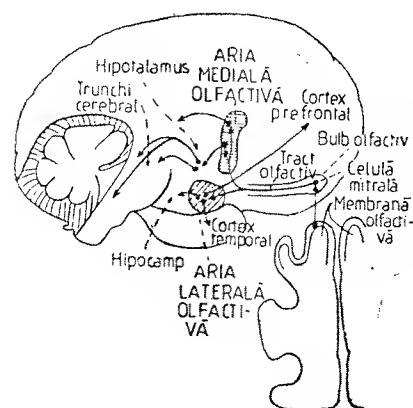


Fig. 527. Proiecția corticală a sensibilității olfactive.

Cu alte cuvinte, tracturile olfactive se vor proiecta în două zone diferite, și anume, în aria olfactivă mediană și în cea laterală (fig. 527). Zona olfactivă mediană include formațiuni plasate superior și anterior față de hipotalamus, cum ar fi septum pelucidum, girul subcalos, trigonul olfactiv, cât și porțiunea mediană a substanței perforate anterioare (centrii primari ai olfactivei).

Aria olfactivă laterală cuprinde zona prepiriformă, uncusul hipocam-pic, zona laterală a substanței perforate anterioare și o parte a nucleilor amigdalieni (centrii secundari ai olfactivei).

Ariile secundare olfactive vor comanda răspunsul emoțional al olfactivei din cursul stărilor de frică, al plăcerii, al actului sexual etc. și vor avea strânse legături funcționale cu cortexul temporal și cel prefrontal. Distrugerea experimentală a acestor arii afectează răspunsul primar olfactiv, cum ar fi lingerea buzelor sau salivăția produsă de mirosul unor alimente, încât această zonă poate fi considerată în realitate adevăratul cortex primar olfactiv.

Zona olfactivă corticală are și rol inhibitor asupra neuronilor mitrali din bulb olfactiv, trimițând spre aceștia impulsuri de comandă inversă. Dacă celulele mitrale au o activitate prea intensă, excitând cortexul olfactiv prin impulsuri prea frecvente, acesta are posibilitatea să limiteze ritmul descărcărilor celulelor mitrale prin circuite de *feed-back* negativ de protecție corticală.

Între centrii primari și secundari ai olfactivei, cât și între aceștia din urmă și talamus, hipotalamus și trunchiul cerebral, se realizează numeroase conexiuni funcționale ce participă la formarea arcurilor reflexe legate de miros.

trapiamidale legate de olfacție, cât și tractul mamilo-tegmentar, prin care se comandă orientarea capului și ochilor spre o sursă olfactivă, cu participarea tracturilor extrapiamidale tecto- și reticulo-spinale. Tot din fasciculul de fibre ce pleacă din fornix se desprind unele de releu, cu nucleul habenular, după care, prin intermediul substanței reticulate, vor pleca impulsuri ce vor comanda reacții vegetative în mușchii interesați în olfacție. Este cazul reacțiilor somatice din adormecare, ce orientează corpul și, în special, capul spre sursa olfactivă, dar, în același timp, modifică și ritmul respirator. Probabil că și oliva bulbară este interesată în aceste procese, cât și tractul olivo-spinal.

## 20.11.2. STIMULAREA RECEPTORILOR OLFACTIVI

Pentru ca o substanță să fie considerată stimul olfactiv trebuie să îndeplinească mai multe condiții. În primul rând, să fie volatilă și să ajungă în concentrație suficientă la nivelul superior al foselor nazale, cât și solubilă în apă, pentru a se putea dizolva în stratul de mucus ce acoperă zona olfactivă, în vederea excitării cililor celulelor senzoriale de la acest nivel. Deoarece în structura cililor olfactivi cât și a membranei celulelor olfactive se găsesc lipide în cantitate mare, substanțele odorante trebuie să fie și liposolubile, în vederea unui contact mai intim cu receptorul.

Odată cu aerul inspirat, diversele substanțe din mediul înconjurător ajung în zona superioară a foselor nazale, unde, dacă îndeplinesc condițiile de mai sus, vor excita cilii olfactivi și vor da naștere unui potențial de receptor ce se va propaga prin segmentul de conducere sub forma impulsurilor nervoase. Dacă se plasează un electrod de culegere pe suprafața mucoasei olfactive, se înregistrează un potențial bioelectric. Introducerea în cavitatea nazală a unei substanțe odorante negativează potențialul și-l menține prezent atât timp cât în fosa nazală persistă stimulul olfactiv. Dacă se înregistrează acest potențial, graficul obținut va fi electroolfactograma, care nu este altceva decât însumarea potențialelor de receptor a tuturor celulelor olfactive excitate.

Amplitudinea și frecvența potențialului sumat vor depinde direct proporțional de logaritmul intensității stimulului olfactiv, ceea ce denotă faptul că receptorii olfactivi sunt traducătorii acțiunii stimulului în influx nervos, fenomen întâlnit la toți analizatorii.

## 20.11.3. SENZAȚIA OLFACTIVĂ

Deși omul este considerat un microsmatic, datorită zonei olfactive și a proiecției corticale restrânse, el este, totuși, capabil să recunoască o gamă largă de mirosuri. Este greu de stabilit și de clasificat substanțele odorante ce realizează senzația primară olfactivă. Înregistrarea potențialelor de acțiune din diverse puncte ale căilor nervoase olfactive a pus în evidență prezența unui număr de șapte clase de substanțe olfactive, care excită separat celulele receptoare olfactive.

Aceste categorii de stimuli olfactivi includ camforul, moscul, mirosul florilor, al eterului, mirosul mentolat înțepător și putred. În ultimii ani, cercetările de neurofiziologie arată că există peste 50 de senzații primare olfactive, arătând cât de vast poate fi excitat acest analizator comparativ cu cel gustativ, impresionat doar de patru gusturi fundamentale, sau cu analizatorul optic, sensibil doar la trei culori primare. În funcție de sensibilitatea olfactivă și de antrenament, se pot obține chiar peste 50 de senzații olfactive.

Formarea senzației olfactive are la bază cele două teorii, chimică și fizică, care încearcă să explice specificitatea de răspuns doar la anumiți stimuli ai celulelor senzoriale olfactive.

Conform teoriei chimice, se admite apariția anumitor reacții chimice între moleculele excitantului olfactiv și elementele de structură ale cililor receptori. Răspunsul tradus în celula receptoare va rezulta din interacțiunea chimică a celor două structuri și va fi specific pentru fiecare stimul olfactiv. Datorită reacțiilor ce au loc între moleculele excitantului și ale receptorului, va apărea modificarea permeabilității membranei cililor olfactivi față de ionii de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ , cu apariția potențialului de receptor în celula senzorială olfactivă, ce va crea impuls nervos propagabil prin căile nervoase până la zonele centrale corticale.

Teoria fizică aduce în discuție existența unor locusuri pe cili olfactivi, unde are loc adsorbția substanței olfactive, fenomen ce se produce selectiv pe celulele receptoare. Teoria este susținută și de faptul că multe substanțe care au proprietăți chimice foarte diferite, dar cu configurația moleculară identică, realizează aceeași senzație olfactivă; înseamnă că proprietățile fizice ale stimulului olfactiv au o importanță mai mare decât cele chimice pentru formarea senzației de miros specific.

Din punct de vedere chimic, majoritatea substanțelor odorante fac parte din grupele IV—VII ale tabelului Mendeleev, iar greutatea lor moleculară se plasează între 17 (amoniac) și 300 (terpen).

Substanțele chimice cu greutate moleculară mică excită în special zona trigemenului, producând lăcrimarea, iar cele cu greutate moleculară mare sunt excitanti ai mucoasei olfactive. Pe măsura creșterii greutății moleculare, intensitatea mirosului este mai mare, dar numai până la un punct, după care mirosul dispare. Compușii aromatiei au un miros mai pronunțat decât cei olfactivi, în funcție de numărul de atomi și al catenelor laterale, dar tot până la un maximum, după care nu se mai percepe nici un miros.

Pentru proprietățile odorante ale substanțelor interesează solubilitatea în apă și lipide, viteza de difuziune, presiunea vaporilor rezultați din volatilizarea substanței respective. Interesează, de asemenea, calitățile tensioactive și gradul de adsorbție a substanțelor mirositoare pe membrana cililor olfactivi, știind că și vaporizarea va fi stimulată de temperatura crescută, de luminozitate etc.

Pentru obținerea unei senzații olfactive corecte, organul olfecției trebuie îndreptat spre sursa mirositoare, iar stimulul olfactiv trebuie să aibă o anumită concentrație în aerul inspirat. Este vorba și de reflexul de adulmecare, mai bine reprezentat la animale decât la om.

S-a încercat o clasificare a substanțelor odorante după structura lor chimică și după răspunsul olfactiv și s-a observat că sunt substanțe identice chimice care dau senzații olfactive diferite, după cum sunt substanțe cu structură chimică diferită dar care creează aceeași senzație olfactivă sau amestecuri de senzații olfactive.

Pentru explorarea capacității olfactive s-a admis o altă clasificare a substanțelor odorante, și anume:

— substanțe olfactive pure (O), care activează numai receptorii olfactivi;

— substanțe trigeminale pure (T), care activează doar receptorii trigeminali;

— substanțe olfacto-trigeminale (O+T), realizând excitare olfactivă și trigeminală;

— substanțe olfacto-gusto-trigeminale (O+G+T), care excită toate tipurile de receptori din zonă.

Mirosul are și o componentă afectivă, realizând plăcere sau neplăcere. De aceea se consideră că mirosul este mai important decât gustul în alegerea produselor alimentare. Dacă mirosul unui aliment a produs unei persoane o senzație dezagrabilă, la al doilea contact cu același miros vor apărea o totală aversiune, greață sau vomă. Este de amintit și faptul că un anumit miros al femeii atrage masculul, denotând că simțul mirosului are și o deosebită importanță pentru viața sexuală.

Pragul olfactiv se referă la cea mai mică concentrație în aer a unei substanțe odorante, capabilă să realizeze o senzație olfactivă. Ca exemplu poate fi luat metilmercaptanul, ce poate fi sesizat la o concentrație de numai 1/25 000 000 000 mg într-un ml aer. Din acest motiv, metilmercaptanul se amestecă în cantități mici cu gazul natural pentru a fi depistate precoce defecțiunile din instalațiile tehnice ale acestuia. Este destul de dificilă determinarea pragului olfactiv al unei oarecare substanțe și necesită cooperarea perfectă a subiectului.

Valoarea pragului olfactiv depinde de structura chimică a substanței odorante și de sensibilitatea olfactivă a persoanei de examinat.

Lumina amplifică sensibilitatea olfactivă, după cum temperatura crescută o reduce.

Sensibilitatea olfactivă crește progresiv de la vârsta de 5 ani spre 25 de ani, după care se constată o scădere a acesteia. Foamea stimulează olfecția, în timp ce sațietatea o diminuează. Experiența practică a pus, de asemenea, în evidență o sensibilitate olfactivă mai crescută la femei față de bărbați, în special în perioada ovulației și a gravidității.

Sunt situații în care pot fi sesizate separat sau simultan mirosuri din amestecuri odorante, după cum mirosurile puternice inhibă pe cele slabe.

În cazul afectării segmentului intermediar al analizatorului olfactiv sau a mucoasei nazale, unde este prezent receptorul, se constată reducerea sensibilității olfactive (hiposmie) sau dispariția sa totală (anosmie).

Tumorile de lob temporal sau de uncus hipocampic pot realiza creșterea exagerată a sensibilității olfactive (hiperosmie), până la producerea halucinațiilor olfactive.

#### 20.11.4. ADAPTAREA OLFATIVĂ

În cazul în care un excitant olfactiv acționează un timp prea îndelungat, sensibilitatea olfactivă se reduce progresiv, până la dispariție. Este fenomenul de adaptare a receptorului față de mirosul respectiv, deși se constată, în același timp, persistența sensibilității pentru alte mirosuri.

După un timp în care excitantul ce a produs adaptarea nu mai acționează asupra receptorului olfactiv, sensibilitatea acestuia revine.

Se descriu o *adaptare heterogenă*, când se pierde sensibilitatea olfactivă pentru amestecuri odorante, și *adaptarea omogenă*, pentru o anumită substanță mirositoare.

Adaptarea olfactivă, ca și cea gustativă, este o formă de apărare a receptorului față de un excitant puternic și persistent, cum este cazul muncitorilor din industria parfumurilor.

#### 20.11.5. EXPLORAREA FUNCȚIEI OLFACTIVE

Olfactometria reprezintă metoda de apreciere a capacității senzoriale a analizatorului olfactiv. Se disting o olfactometrie subiectivă, bazată pe sinceritatea subiectului investigat, și o olfactometrie obiectivă, bazată pe date culese independent de voința subiectului; ambele metode disting o olfactometrie cantitativă (de acuitate olfactivă) și una calitativă.

Olfactometria cantitativă stabilește gradul acuității olfactive pentru diferite mirosuri.

Olfactometria calitativă stabilește pragul și oboseala olfactivă, discriminarea sau finețea rămânând de ordin experimental, nefiind utilizate în clinică.

Pentru ambele metode, în olfactometria subiectivă se cunosc aparate relativ simple: olfactometrul Zwardemaker, olfactometrul Elberg, fiecare prezentând avantaje și dezavantaje.

Olfactometria obiectivă are posibilitatea aprecierii stimulului aplicat indiferent de voința subiectului, un astfel de exemplu îl constituie olfactometrul Castello-Bilotti. De altfel, în același sens poate fi utilizată și olfactometria parenterală, cu investigarea sensibilității afective bazată pe teste de sinceritate.

#### 20.12. FUNCȚIILE MOTORII ALE SISTEMULUI NERVOS

Concepută sub forma unei veritabile scheme cibernetice, înțrăgă activitate motorie a organismului a ajuns la o înaltă perfecționare pe baza cooperării unui întreg lanț de circuite neuronale aferente și eferente, interconectate labil în cele mai diverse moduri.

O astfel de schemă stă de altfel la baza evoluției comportamentului motor uman, asigurând dezvoltarea unui complex de deprinderi motrice cu largi implicații funcționale (fig. 528).

În acest ansamblu, un rol crucial îi revine axului cerebro-spinal, cu sistemul său de conducere periferică senzitivo-motorie, atașat structurilor receptoare (kinestezice), pe de o parte, și efectoare (museulare), pe de altă parte. Perfecționarea funcțiilor motorii ale SNC apare, deci, ca o formă superioară a adaptabilității organismului la mediul înconjurător, strâns condiționată de dezvoltarea din ce în ce mai complexă pe scara

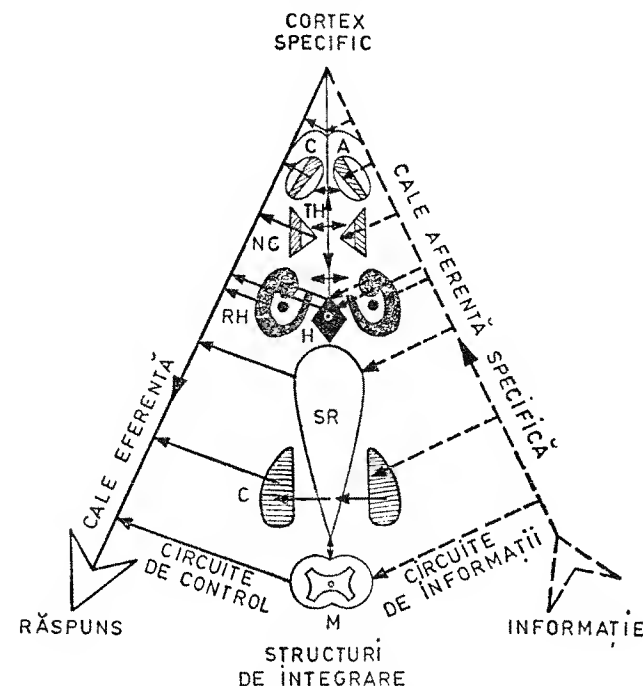


Fig. 528. Schema cibernetică de organizare structural-funcțională a axului cerebro-spinal. CA, cortex asociativ. TH, talamus. NC, nuclei cenușii. RH, rinencefal. H, hipotalamus. SR, substanță reticulată. C, cerebel. M, măduva spinării.

filogenetică a etajului său superior, scoarța cerebrală, în expresia cea mai evoluată eunoscută sub numele de „neocortex”.

Informațiile privind necesitatea și desfășurarea diverselor activități motorii adaptate circumstanțelor de viață ale organismului sunt conduse pe căile sensibilității generale și integrate la diverse etaje ale axului cerebro-spinal, deciziile motorii aparținând unuia sau mai multor centri motori, cu origine medulară, bulbară sau protuberanțială, în strânsă dependență cu cei de la nivelul nucleilor cenușii bazali, cerebelului și cortexului cerebral.

În acest cadru, centrii motori medulari și ai trunchiului cerebral sunt implicați în acțiuni reflexe, stereotipe, semiautomate sau automate, unice sau ritmice, necesare pentru realizarea anumitor mișcări, în timp ce cortexul cerebral, nucleii cenușii centrali, alături de cerebel dirijează motilitatea în ansamblu, declanșând, oprind sau modulând mișcările îndreptate spre un anumit scop.

Declanșarea unor asemenea activități motorii complexe este realizată deopotrivă prin acte reflexe (inconștiente) și voliționale (conștiente), care au ca suport anatomic binecunoscutele arcuri reflexe și, respectiv, diverși centri motori de comandă voluntară conectați la căile de conducere ale mesajului efector.

Câteva date anatomo-fiziologice privind topografia și implicațiile unor astfel de structuri dispuse de-a lungul axului cerebro-spinal permit o privire analitică și sintetică asupra funcțiilor motorii ale sistemului nervos central.

#### 20.12.1. ZONE ȘI CENTRI MOTORI

##### 20.12.1.1. Cortexul motor

Implicat atât în elaborarea și controlul mișcărilor voluntare precise și fine (motricitatea ideokinetică — telecinezie), cât și a celor semi-voluntare sau automate reflexe și posturale (motricitatea holocinetică), cortexul motor și-a extins teritoriul său de acțiune în procesul de perfecționare a unor variate deprinderi motorii prin intermediul a patru tipuri de arii, și anume: aria motricității voluntare, ariile motricității semivoluntare sau automate, ariile de coordonare cortico-cerebeloasă și ariile psiho-motorii (fig. 529).

**Aria motricității voluntare.** Situată la nivelul frontalei ascendente, corespunzător ariei 4 Brodman, aceasta este cunoscută sub numele de cortex motor primar, aria somato-motorie, aria electromotorie, aria pre-centrală sau rolandică, fiind punctul de plecare al căilor piramidale cortico-nucleară și cortico-medulară.

Stimulările suprafeței sale și studiul potențialelor evocate în paralel cu observațiile diverselor acte motorii corespunzătoare acestora au permis să se localizeze cu precizie diverși centri motori ai unor grupe musculare implicate în anumite funcții motorii. Importanța teritoriului rezervat unei anumite funcții motrice este proporțională nu atât cu mărimea grupelor musculare care participă la realizarea ei, ci mai cu seamă cu caracterul precis și nuanțat al unei astfel de funcții.

Astfel, la maimuța păianjen, aria corticală care comandă mișcarea cozii este în particular foarte dezvoltată, în timp ce, la porc și mistreț, o reprezentare importantă este atașată regiunilor botului, iar la iepuri și rozătoare aria masticatoare are o întindere excepțională.

În acest sens, este justificată la om proiectarea mâinii aproape pe o treime din întreaga zonă senzitivo-motorie a scoarței cerebrale. Astfel încât, aspectul clasic de „homunculus” al reprezentării motricității conștiente apare sub o formă asimetrică, cu mâna și capul de proporții exagerate așezate în jos, la nivelul ariei 4 (fig. 530).

Teritoriul inferior, corespunzător de jos în sus mușchilor laringelui, limbii și gâtului, cât și cei ai feței se proiectează în fasciculul cortico-nuclear sau geniculat, iar restul — în cel cortico-medular al sistemului piramidal.

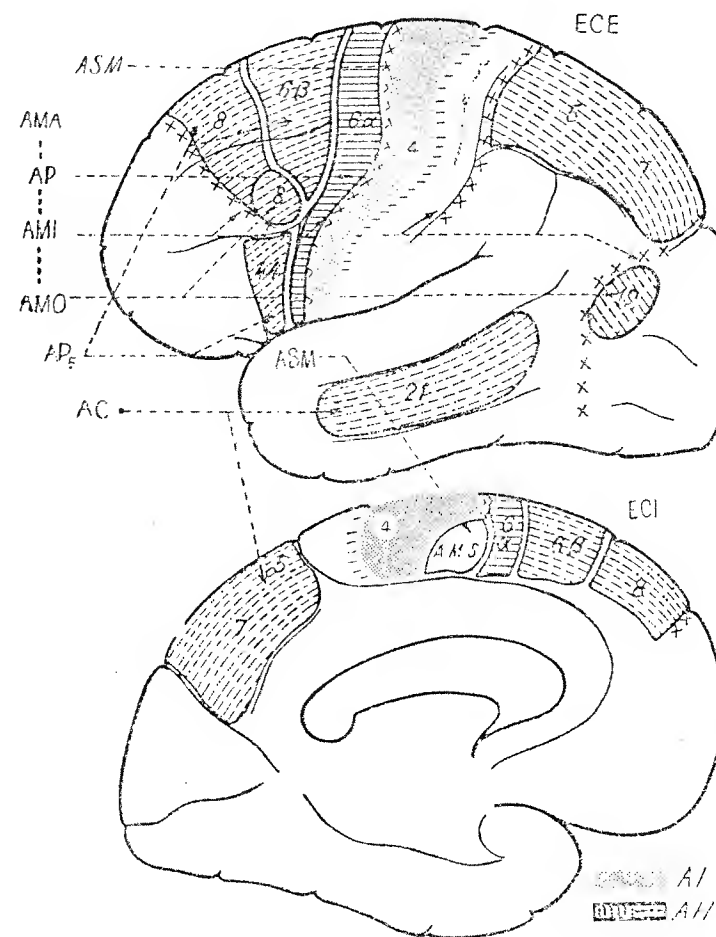


Fig. 529. Arii corticale motorii. ASM, aria somato-motorie (4). AMA, aria motricității automate. AP, aria parapiramidală (6). AMI, aria motorie inhibitoare (2 S, 4 S, 8 S, 9 S). AMO, aria motricității oculare (8, 19). AC, aria de coordonare cortico-cerebeloasă (5, 7, 8, 21). APs, aria psiho-motorie (6, 8, 44). AMS, aria motricității suplimentare. ECE—ECI, fețele externă și internă ale emisferelor cerebrale. AI, aria motricității ideocinetice. AH, aria motricității holocinetice.



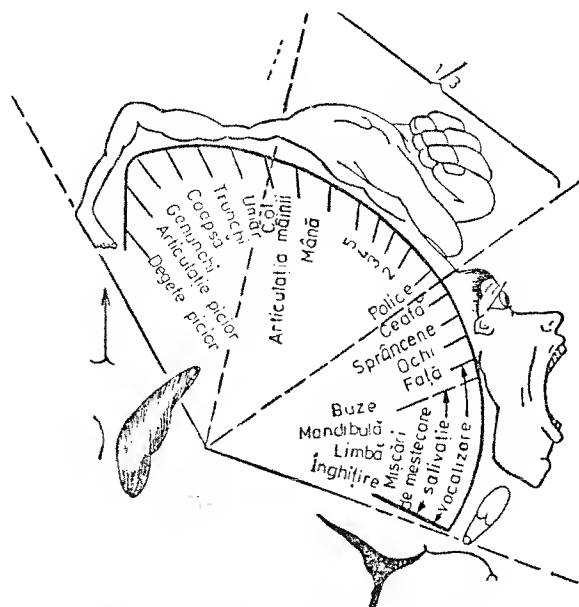


Fig. 530. Homunculus cortical: proiectia corticală somato-motorie și senzitivă (Penfield și Rasmussen, 1950).

De altfel, în majoritatea cazurilor, ariile de proiecție a unor segmente ale corpului se intrică cu ariile de proiecție a segmentelor învecinate, la nivelul fiecărei emisfere existând o predominanță a părții controlaterale a corpului și membrilor, cu excepția zonei cefalice, la care proiecția homolaterală este apreciabil de extinsă.

Un om privat de circumvoluțiunile frontale ascendente este definitiv și total paralizat, excluzând păstrarea unor acte motorii reflexe spinale în forma lor cea mai simplistă.

**Ariile motricității semivoluntare sau automate.** Cunoscută și sub denumirea de motricitate „holocinetică”, în realizarea actelor motorii automate iau parte aria parapiramidală, aria motorie suplimentară, aria motorie inhibitoare sau supresoare, alături de ariile oculomotorii frontale și occipitale.

**Aria parapiramidală.** Este situată anterior ariei 4, ocupând 1/3 din restul frontalei ascendente și partea posterioară a zonelor  $F_1$ ,  $F_2$  și  $F_3$  din aria a 6-a Brodman. Denumită și aria motorie secundară, aceasta este în conexiune cu nucleii bazali și formațiunea reticulată mezencefalică, asigurând armonizarea gestului voluntar precis în coordonarea cu mișcările de însoțire atașate așa-zisei „motricități holocinetice”.

**Aria motorie suplimentară.** Pusă în evidență de Penfield și Woolsey în zona anterioară a lobului paracentral al frontalei ascendente, ea ar interveni fără îndoială în motricitatea holocinetică legată de mișcările asociate ale mușchilor trunchiului, ai centurii și rădăcinilor membrelor, prin intermediul ariei motorii primare. În același timp, aria suplimentară ar acționa în măsură egală prin mecanisme independente de cortexul motor primar, contribuind în special la activitatea motorie controlaterală.

**Aria motorie inhibitoare.** Denumită și aria supresoare, sau aria 4S, cu sediul înaintea ariei 4, ea este antrenată în conexiune cu nucleii bazali și, în special, cu formațiunea reticulată talamică în întreținerea unei inhibiții motorii, care moderează mișcările. Astfel de zone ar mai fi semnalate și la nivelul ariilor oculomotorii frontale (5S) și occipitale (19S), cât și al celor extrapiramidale parietale (2S).

Excluderea acestei arii determină o puternică hipertonie și o redoare a mișcărilor, ceea ce explică spasticitatea întâlnită în hemiplegia de tip central.

**Ariile oculomotorii.** Responsabile de mișcările conjugate ale capului și ochilor, acestea cuprind doi centri: *centrul oculomotor frontal*, localizat în aria 8 Brodman la piciorul lui  $F_2$  care, prin acțiunea sa încrucișată, îndreaptă privirea și rotește capul la stânga sau dreapta; *centrul oculomotor occipital*, localizat în aria 19, cu rol esențial reflex.

**Arii de coordonare cortico-cerebeloase.** Sunt răspândite practic în majoritatea cortexului conținător al celulelor piramidale, reprezentând originea fasciculelor fronto-parieto-occipito-temporo-ponto-cerebeloase, din care cei mai importanți sunt fasciculul frontal și cel temporo-pontic. Implicate în coordonarea dinamică a activității motorii, acestea fac conexiune cu neocerebelul și, printr-un circuit dento-rubro-talamic, închid bucla cu cortexul motor.

**Ariile psiho-motorii.** Situate în regiunea prefrontală, ele ocupă aria 6 (sectorul 6B) și aria 8, intercalându-se cu zonele activității motorii automate.

Incluzând principalii centri ai elaborării mișcării, aceste arii sunt în același timp mediul fenomenelor de „praxie”, legate de elaborarea unor anumite activități motorii, cum ar fi: „vorbirea”, cu centrul motor localizat la piciorul frontalei ascendente și  $F_1$  (a cărui paralizie determină „anartria”), sau „scrierea”, cu centrul situat la piciorul lui  $F_2$  în aria 6 (a cărui afectare poate duce la „agrafie”).

În accepțiunea clasică, neuronii ariilor psiho-motorii 6 și 8 sunt considerați ca fiind la originea circuitelor plurineuronale, așa-zisele „extrapiramidale”, cu proiecție subcorticală, având, în același timp, numeroase conexiuni corticale cu aria 4 somato-motorie.

#### 20.12.1.2. Formațiuni motorii subcorticeale

Dacă ariile motorii ale cortexului sunt implicate în declanșarea diverselor acte motorii, asigurând, în același timp, elaborarea, memorizarea și controlul înlănțuirii lor, menținerea, ajustarea, precizia, durata

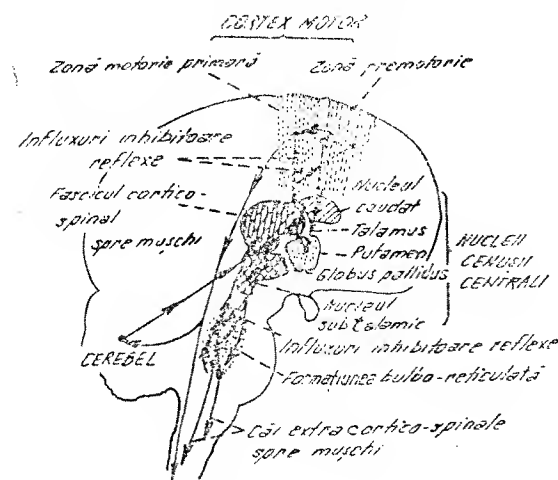


Fig. 531. Formațiuni motorii subcorticale (Guyton, 1974).

și amplitudinea acestora sunt sub controlul a numeroase structuri subcorticale, începând de la nucleii cenușii centrali, trunchi cerebral, măduvă, și terminând cu cerebelul, ca formațiune bine distinctă în derivație la axul cerebro-spinal (fig. 531).

Unele date suplimentare privind interacțiunea unor astfel de formațiuni în activitatea motorie integrativă a SNC sunt consemnate în

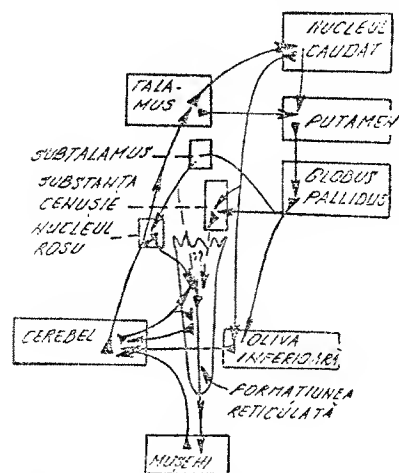


Fig. 532. Nucleii bazali și motricitatea: conexiuni intercentrale.

cadru prezentării separate a acestora la capitolele respective, expunerea de față rezumându-se doar la unele aspecte sintetice.

**Nucleii cenușii centrali (nucleii bazali).** Situația în profunzimea emisferelor cerebrale, aceștia sunt implicați în controlul majorității mișcărilor corporale inconștiente, stereotipice și al celor complexe semivoluntare, ca mersul, cursa, schimbarea direcției etc., alături de cele care asigură dezvoltarea posturilor corporale necesare îndeplinirii unor funcții specifice. Se pare că nucleii cenușii centrali ar juca, de asemenea, un rol important în programarea și elaborarea unei întregi game de activități motorii din cele mai diverse, astfel:

— **nucleul caudat** controlează mișcările de ansamblu ale corpului, care acompaniază mișcările voluntare;

— **putamenul** intervine în asociere cu nucleul caudat pentru controlul mișcărilor de ansamblu care întovărășesc mișcările voluntare. Acești doi nucleii funcționează în cooperare cu cortexul motor pentru controlul unor variate tipuri de mișcări (fig. 532);

— **globus pallidus** ar controla plasarea diverselor părți ale corpului atunci când un subiect întreprinde o mișcare complexă;

— **nucleul sub-talamic** și zonele vecine ar controla mișcarea de mers și chiar unele mișcări corporale ritmice de ansamblu.

Tulburările motricității întâlnite în afecțiunile nucleilor cenușii centrali la om sunt de tip hiper- sau hipokinetic. Bolile hiperkinetice în care există mișcări excesive și anormale sunt: coreea, atetoză și balismul. În boala Parkinson întâlnim deopotrivă atât simptome hiper-, cât și hipokinetic.

**Trunchiul cerebral.** Prin structurile sale bulbare, pontine și mezencefalice (tuberculi cvadrigemeni, pedunculi cerebrali), trunchiul cerebral reprezintă o importantă stație cu rol motor atât prin prezența nucleilor nervilor cranieni, a unor formațiuni extrapiramidale sau a unor centri reflexi, cât și prin trecerea unor importante căi motorii sau conectarea la acestea, alături de rețeaua polineuronală a formațiunii reticulate, astfel:

— implicat în activitatea motorie reflexă, trunchiul cerebral este sediul unor importante reflexe la nivel bulbar (degluție), protuberanțial (corneean și auditiv de clipire, auditivo-oculogir, masticator de sugere) și

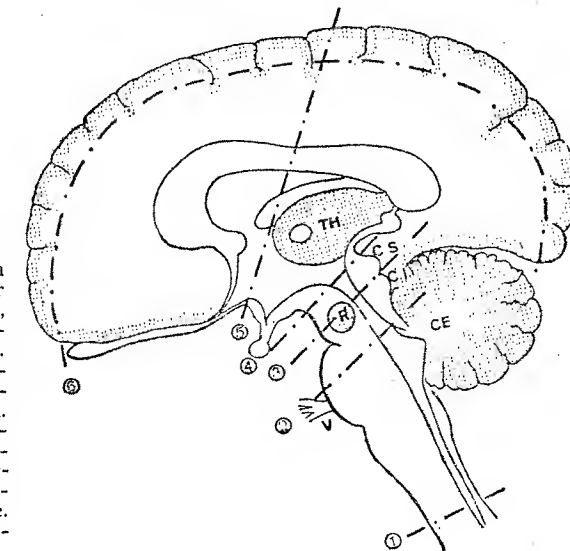


Fig. 533. Reprezentarea schematică a diverselor secțiuni ale nevraxului. CE, cerebel. CI, colicul inferior. CS, colicul superior. R, nucleul roșu. TH, talamus. V, rădăcina trigemenului. 1, animal spinal. 2, animal medio-pontic pretrigeminal. 3, animal decerebrat transrubric (Sherington). 4, animal mezencefalic. 5, animal talamic. 6, animal decortecat (Morin, 1971).

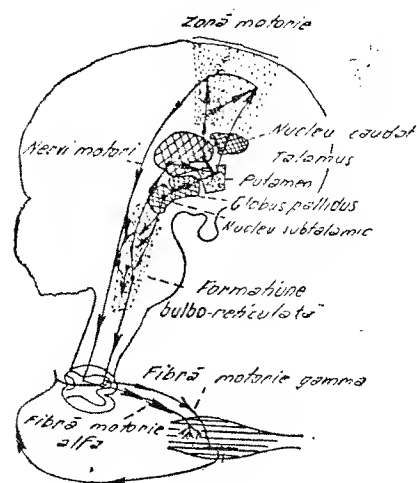


Fig. 534. Formațiunea reticulată și activitatea tonică posturală.

— prin intermediul rețelei polineuronale a formațiunii reticulate, de-a lungul teritoriului bulbo-mezencefalic, trunchiul cerebral intervine în reactivitatea tonică posturală prin componentele sale activatoare și inhibitoare legate, în același timp, de binecunoscuta stare de „veghe sau somn“.

Considerată ca un veritabil nod al sistemelor encefalice de reglare tonică, formațiunea reticulată își exercită efectele prin intermediul motoneuronilor alfa și gamma, cuplați funcțional în cadrul unui sistem de retrocontrol. În acest sistem, se pare că majoritatea conexiunilor se stabilesc în principal cu motoneuronii gamma-statici, intricati în controlul activității posturale (fig. 534).

#### 20.12.1.3. Măduva spinării

Prin formațiunile sale de conducere și activitate reflexă, măduva ocupă un loc aparte în cadrul activității motorii voluntare și reflexe, fiind sediul căii finale a sistemelor piramidale și extrapiramidale conectate la rețeaua motorie periferică a neuronilor alfa și gamma.

Modularea reflectivității tonice prin intermediul acestui cuplu alfa-gamma asigură o adaptare continuă a tonusului bazal, postural și de expresie, permițând declanșarea, menținerea și finalizarea diverselor acțiuni motorii reflexe, cu punct de plecare medular sau supramedular, alături de cele voluntare, cu punct de plecare cortical (fig. 535).

În acest sens, acțiunile medulare experimentale (animal spinal) sau accidentale (fractură de coloană) sunt însoțite de pierderea definitivă a

mezencefalic (oculo-cefalogire, pupilare, posturale de redresare și statokinetic);

— prin centrii tectali, trunchiul cerebral constituie un important sediu de integrare neuro-motorie, în strânsă legătură cu căile reflexe vizuale, prin tuberculii cvadrigemeni anteriori, și cele auditive, prin tuberculii cvadrigemeni posteriori;

— ca origine a căilor descendente vestibulare și reticulare, acesta intervine în reglarea reflexă posturală, facilitând reflexele medulare miotatice. Rolul lor în activitatea tonică posturală este evidențiat de secțiunile trunchiului cerebral efectuate experimental la diverse niveluri, cu obținerea unei așa-zise „rigidități“ de decerebrare, care reprezintă o stare de hiperactivitate a reflexelor miotatice (fig. 533);

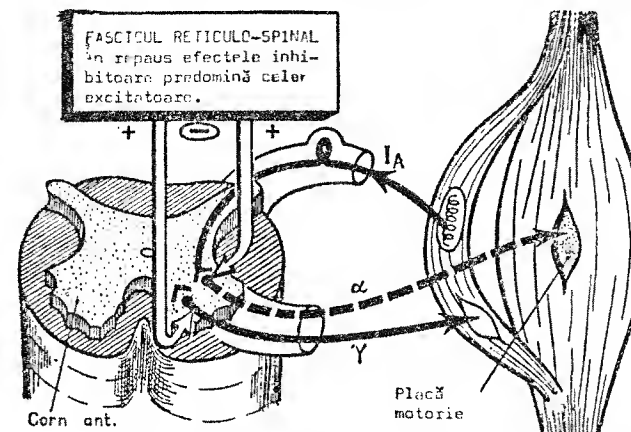


Fig. 535. Controlul reticulat al reflectivității tonice medulare prin motoneuronii cuplului alfa-gamma.

motricității voluntare, alături de o areflexie temporară, cunoscută sub numele de „șoc spinal“; ulterior are loc o trecere printr-o hiperexcitabilitate pe flexori, apoi pe extensori, cu predominanța unei spasticități și hiperreflectivități medulare.

Astfel, paralizii postsecționale medulare, cel puțin în parte, poate fi interpretată prin pierderea motricității gamma private de influențele facilitatoare suprasmiale. Din contră, „rigiditatea“ de decerebrare ar fi rezultatul unei „crampe fusale“, datorită stimulării excesive cu punct de plecare suprasmial a motoneuronilor gamma prin neuronii trunchiului cerebral situați sub secțiune.

Existența motoneuronilor alfa tonici și fazici, atașați fibrelor musculare extrafusale, cât și a celor gamma statici și dinamici, atașați fibrelor intrafusale, prin influențele periferice medulare și supramedulare, atrag atenția asupra modului și a locului pe care îl ocupă etajul medular în activitatea motorie, de la simple acțiuni reflexe sau semiautomate, până la câștigarea unor complicate deprinderi motrice, fie ele stereotipe, automate, fie ele conștiente, voluntare.

#### 20.12.1.4. Cerebelul

Plasat în derivație cu axul cerebro-spinal, această formațiune participă la diverse activități motorii (de postură și echilibru, activitate tonică și de coordonare a mișcărilor), prin cele trei sisteme diferențiate filogenetic și anatomo-fiziologic: arhicerebelul, paleocerebelul și neocerebelul.

Arhicerebelul. Constituie creierul vestibular, fiind considerat ca centru al echilibrului gravitațional prin participarea sa la coordonarea re-

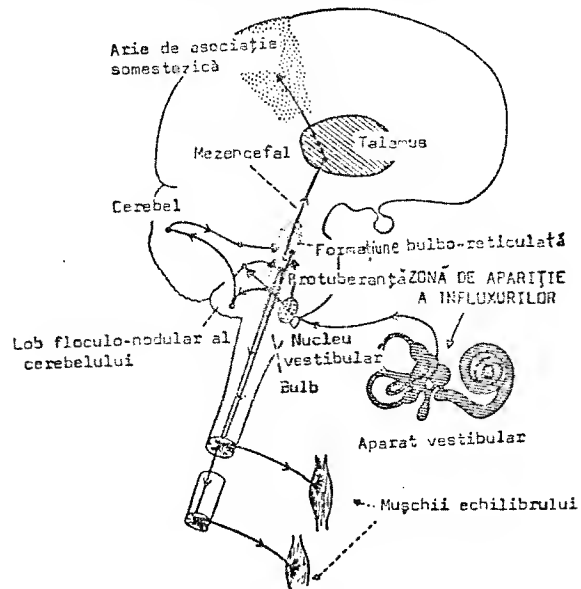


Fig. 536. Cerebelul și funcția motrică: controlul reflexivității labirintice și statokinetice de echilibrare.

flexelor de redresare labirintice și statokinetice. Astfel de implicații funcționale explică tulburările de statică și mersul ebrios în cazul unor leziuni cerebeloase (fig. 536).

**Paleocerebelul.** Este considerat un veritabil creier proprioceptiv, prin implicația sa în reglarea tonusului muscular, a contracției musculare de echilibru și de compensare oportună a stațiunii bipede sau a altor atitudini posturale.

Astfel de funcții motorii justifică convergența la nivelul său a căilor sensibilității proprioceptive inconștiente și a celor conștiente legate de os, articulații, tendoane și mușchi, alături de cele ale unui contingent din sensibilitatea superficială implicate în recunoașterea diverselor „poziții” și „posturi” (fig. 537).

Rolurile motorii ale paleocerebelului explică, astfel, cortegiul tulburărilor de tonus muscular, cu hipertonie, dispariția reflexelor de susținere și redresare, observate în leziunile cerebeloase și cunoscute sub numele de „ataxie cerebeloasă”.

**Neocerebelul.** Considerat ca elementul cel mai evoluat în ierarhia cerebeloasă, neocerebelul constituie dispozitivul reglator și coordonator al mișcărilor, în general, și al celor de la nivelul extremităților, în particular, fiind responsabil de perfecta armonie a gesturilor și, indirect,

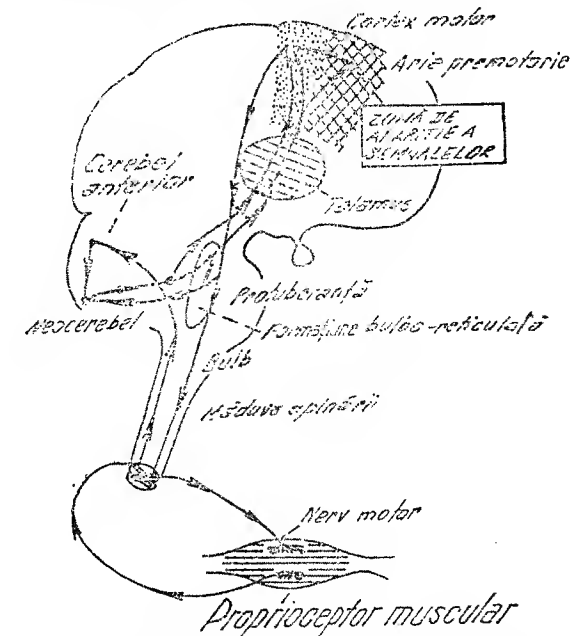


Fig. 537. Cerebelul și funcția motrică: controlul posturii și al mișcărilor voluntare.

a motricității voluntare. Astfel de implicații explică simptomatologia particulară a ataxiei cerebeloase, cu hipermetrie, tremurătură intenționată, opusă celei din parkinsonism, care este atenuată prin mișcare.

Prin cele trei formațiuni amintite, cerebelul cooperează la realizarea unei activități motorii, și anume:

— **funcția de „amortizare”** a cerebelului: în vederea executării unei mișcări pentru atingerea unui anumit scop, cerebelul trimite semnale în *feed-back* cortexului motor și nucleilor cenușii centrali, pentru declanșarea frânei (amortizării) mișcării prin mușchii antagoniști. El poate, în acest caz, excita sau deprimă activitatea motorie a cortexului și, astfel, poate adapta puterea, durata și amplitudinea mișcărilor musculare în funcție de actul care urmează să fie realizat.

Dispariția funcțiilor de amortizare a cerebelului determină apariția stării patologice de ataxie. Aceasta se definește ca o neordonare a contracției diferiților mușchi. Ataxia poate apărea atât la picioare, perturbând poziția de stațiune verticală, cât și la mâini, afectând profund activitățile acestora (incapacitatea de a scrie, de a tăia unghiile, de a executa o mișcare precisă fără eroare etc.). Astfel de implicații explică

de ce distrugerea cerebelului nu împiedică atât mișcarea, cât desfășurarea ei;

— *funcția de previziune* a cerebelului, tradusă prin facultatea acestuia de a prevedea poziția diferitelor părți ale corpului în fiecare moment al mișcării;

— *funcția de echilibrare* a cerebelului se asigură prin lobul floculo-nodular, care intervine în menținerea poziției verticale a corpului împotriva atracției gravitaționale, prin semnale primite de la aparatul vestibular, nucleii vestibulari și zona bulbo-reticulată a trunchiului cerebral. În același timp, aceste informații sunt corelate permanent cu cele ale sensibilității proprioceptive inconștiente și conștiente, cât și cu cele ale sensibilității superficiale și vizuale.

În realizarea acestor funcții, cerebelul se comportă ca un mecanism de *feed-back* compensator pentru controlul activității motrice a cortexului și a nucleilor cenușii centrali. Actualmente, este admis că cerebelul ar juca un rol în provocarea mișcărilor rapide și balistice (mișcări sacadate) și că acestea, în opoziție cu mișcărilor lente de târâre, nu relevă un retrocontrol.

Cât privește mecanismul de retrocontrol, cerebelul primește informații ale cortexului asupra mișcărilor musculare ce sunt prevăzute pentru executare și, în același timp, informații proprioceptive directe ale corpului asupra mișcărilor deja îndeplinite. După compararea actelor prevăzute și a celor îndeplinite, cerebelul intervine prin semnale colectoare pentru „alinarea” acțiunii executate la actul prevăzut sau dorit.

Intervenția cerebelului în activitatea motorie, prin modalitățile semnalate, are la bază faptul dispunerii sale în derivație cu axul cerebro-spinal, astfel încât descărcările cerebeloase nu ajung la nivelul căii finale motorii medulare decât prin structuri intermediare pe care le modulează (formațiunea reticulată, cortexul cerebral etc.), spre deosebire de cortexul motor, în special cel primar, care trimite mesajele sale motorii direct la măduvă prin căi specializate ale sistemelor piramidal și extrapiramidal (fig. 538).

#### 20.12.2. CĂILE MOTORII DE CONDUCERE

Considerațiile prezentate privind existența unui câmp întins de zone corticale implicate în elaborarea și desfășurarea diverselor tipuri de activitate motorie, în afara cortexului motor primar unanim acceptat, nu mai permit o suprapunere a fasciculelor anatomice și a funcțiilor motorii după schema clasică simplistă a celor două căi: piramidale (cu doi neuroni pentru motricitatea voluntară) și extrapiramidală (multineuronală atașată motricității semivoluntare automate).

Actualmente sunt acceptate două clasificări, una pe bază neurofiziologică, privind conducerea motricității ideokinetice, holokinetice, semivoluntare și automate, ale căror mesaje sunt dirijate prin fascicule diferite, și alta, anatomică, clasică, ținând cont de cele două căi și tipurile de fibre care le conțin, urmată și în tratarea de față.

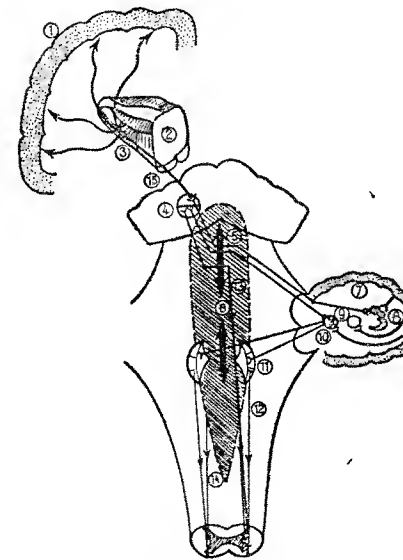


Fig. 538. Conectarea în derivație a cerebelului la axul cerebro-spinal. Circuitul cerebello-cortical: n. dințat (8); n. roșu parvocelular (4); n. ventro-lateral talamic (2); cortexul senzitivomotor (1). Circuitul cerebello-spinal: n. fastigial (10); n. interpositus (9); n. roșu magnocelular (4); calea rubro-spinală (13); n. vestibular (11); calea vestibulo-spinală (12); formațiunea reticulată (6) (Lhermitte, 1973).

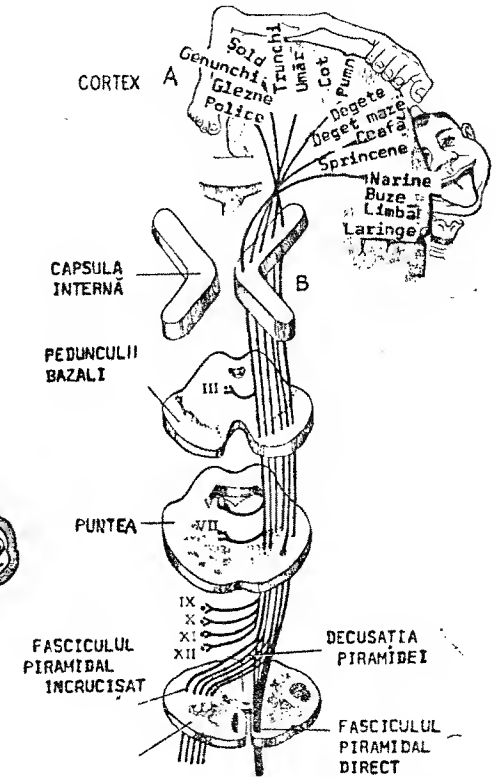


Fig. 539. Căi motorii centrale: fasciculul piramidal cortico-nuclear (III, VII, IX, X, XI, XII); fasciculul cortico-spinal. Proiecția corticală (A), traiect (B).

**Calea piramidală.** Ca asamblare bineuronală (corticală și medulară), formând un veritabil sistem de conducere rapidă, această cale ia naștere în ariile cortexului motor descrise deja (aria 4, aria suplimentară, aria parapiramidală), precum și în celulele piramidale răspândite în cea mai mare parte a cortexului și, în particular, în cel al regiunilor frontale (aria premotorie) și parietale (aria motorie postcentrală).

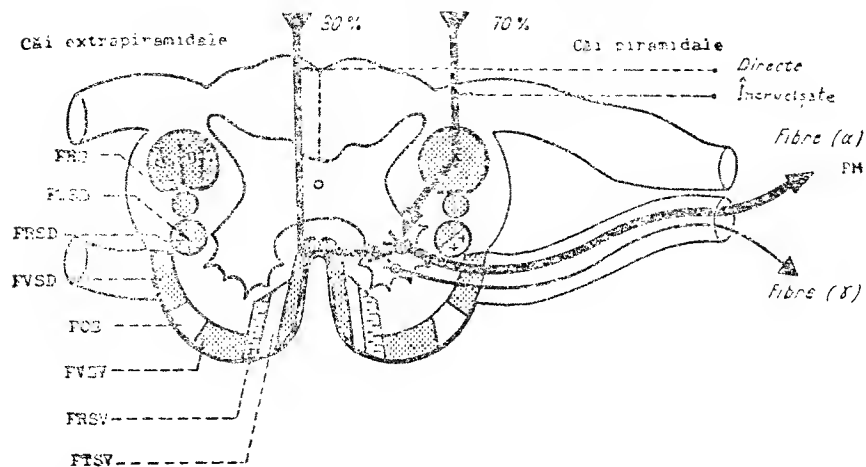


Fig. 540. Relee medulare ale căilor motorii centrale. FRS, fasciculul reticulo-spinal. FTSD, FTSV, fasciculele tecto-spinale dorsal și ventral. FRSD, FRSV, fasciculele reticulo-spinale dorsal și ventral. FVSD, FVSV, fasciculele vestibulo-spinale dorsal și ventral. FOS, fasciculul olivo-spinal. PM, calea motorie periferică.

Cele două fascicule constitutive (cortico-nuclear și cortico-medular) urmează un traiect cu particularități topografice binecunoscute din anatomie, încât, în final, cvasitotalitatea căii cortico-spinale, ca și cea nucleară fac sinapsă cu motoneuronii controlaterali originii sale corticale (fig. 539).

În ultimul timp, se precizează că majoritatea fibrelor piramidale sunt conectate la motoneuronii medulari (alfa și gamma) prin intermediul unor neuroni intercalari, influențând mai mult musculatura flexoare proximală a membrilor, în timp ce contingentul terminat direct ar fi implicat în mișcările fine și precise ale degetelor și ale celor executate prin intermediul nervilor cranieni (fig. 540).

Astfel constituită, calea piramidală conduce deopotrivă mesajele motricității ideokineticе (voluntare) și holokineticе (automate), a căror asociere este indispensabilă pentru elaborarea și executarea oricărui gest sau act motor volitiv.

În acest sens, apar unele diferențe fundamentale între semnele de deficit neurologic observate în cazul afectării diverselor niveluri ale acestor căi.

— În cazul atingerii unor zone de la nivelul emisferelor cerebrale, paralizia motorie va rămâne în întregime controlaterală, atât pentru fasciculul cortico-nuclear, cât și pentru cel medular.

— Dacă, din contră, atingerea va fi la nivelul trunchiului cerebral, prin cauze predominant vasculare și unilaterale, interceptarea motorie

va interesa totalitatea căii piramidale dedesubtul leziunii, fiind în același timp controlaterală.

— Distrugerea piramidei bulbare produce o paralizie a musculaturii inervate de motoneuronii mielomerele situate dedesubtul leziunii, paralizia în acest caz este totală în ce privește comanda mișcărilor spontane și voluntare, cu conservarea reflectivității medulare.

— Sub piramide, leziunile motorii determină deficite homolaterale datorită predominanței fasciculului piramidal încrucșat. Investigațiile electro-fiziologice, corelate cu observațiile clinice și cele de explorare funcțională neuro-motorie au confirmat din ce în ce mai mult complexitatea interacțiunilor multineuronale care intervin în conducerea și modularea mesajelor neuro-efectoare, cu existența a multiple colaterale emise de-a lungul traiectului prin măduvă a căii piramidale. Aceasta ar explica multitudinea posibilităților de modulare a mesajului motor cortical atât pe traiectul neuronului central cortical, cât și al celui medular periferic, cu deosebit răsunet în desfășurarea celor mai variate funcții motorii (reglarea tonusului muscular, menținerea echilibrului, asigurarea diverselor praxii etc.).

**Calea extrapiramidală.** Considerate ca o derivație de conducere secundară a mesajelor tonice posturale, a mișcărilor automate și asociate, alături de cele coordonatoare ale mișcărilor semivoluntare sau voluntare, căile extrapiramidale formează un ansamblu de circuite extrapiramidale (fig. 541).

**Centrii motori extrapiramidali.** Centrii corticale ocupă un vast teritoriu de origine al celulelor piramidale, fiind situați în special în cortexul prefrontal (ariile 6 și 8), la nivelul frontalei (aria supresoare 4S), în cortexul parietal (ariile 1, 2, 3 și 5), în cortexul temporal (aria 21), cât și în cortexul occipital (aria 19).

**Centrii tectali** sunt situați la nivelul tuberculilor cvadrigemeni care, în conexiune cu corpii geniculați, reprezintă originea arcurilor reflexe

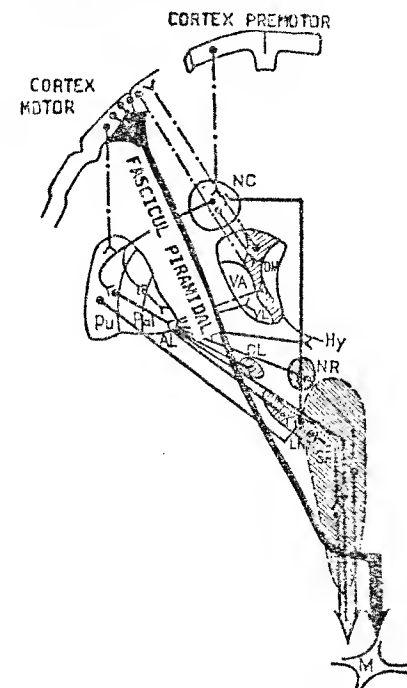


Fig. 541. Schema sistemului extrapiramidal. ---, circuitul cortico-striopallido-talamo-cortical. —, circuitul pallido-subolivo-talamo-reticulat. Pu, putamen. Pal, pallidum. NC, nucleul caudat. VA, VL, nucleii ventrali anterior și lateral ai talamusului. CL, corpul Luys. NR, nucleul roșu. LN, locus niger. SR, substanța reticulată. Hy, hipotalamus. DM, nucleul dorso-median. M, motoneuron. AL, ansa lenticulară.



vizuale și auditive implicate, după cum se știe, în diverse acte motorii prin căile tecto-spinale.

*Centrii optostriați* sunt situați la nivelul corpurilor striati, exercitând prin intermediul neostriatului (nucleul caudal și putamen) o acțiune în special inhibitoare, în timp ce paleostriatul (globus pallidus), ca nucleu efector, trimite proiecții în special spre cortexul frontal, talamus și nucleii suboptostriați.

*Nucleii suboptostriați* sunt reprezentați prin diverse structuri sub-corticale (zona incertă, corpul Luis, locus niger, nucleii rafeului), fiind implicați în elaborarea mișcărilor de însoțire auxiliare, cum ar fi: balansarea brațelor în timpul mersului etc.

*Nucleii trunchiului cerebral* (nucleul roșu, oliva, complexul vestibular și substanța reticulată) joacă un rol deosebit de important în reglarea tonusului muscular, în special prin structurile paleo-rubrice, vestibulare și reticulate, prin intermediul fasciculelor rubro-spinal, vestibulo-spinal și reticulo-spinal.

*Cerebelul.* Atașarea sa la sistemul extrapiramidal îl face ca un veritabil dispozitiv de coordonare statică și dinamică a activității motorii, prin colaborarea sa cu structurile motorii corticale și cu nucleii cenușii centrali, asigurând execuția armonioasă și continuă a diverselor mișcări voluntare sau automate.

**Circuite extrapiramidale.** Complexitatea conexiunilor și centrilor care iau parte la realizarea lor nu permite o tratare exhaustivă, dar dintre acestea pot fi reținute doar unele, în forma unor circuite organizate sau căi ale motricității automate.

— Ca *circuite organizate*, pot fi reținute: bucla „cortex—nuclei bazali—cortex”, care, prin intermediul ariilor supresoare corticale (4S), moderează tonusul și intensitatea mișcării, cât și bucla „cortex—cerebel—cortex”, plasată în derivație pe marile căi motorii corticale și care deține locul unui sistem de coordonare dinamică atât a mișcărilor voluntare corticale, cât și a diverselor acte motorii subcorticale. Alături de acestea, un rol important îl dețin: bucla „cortex—formațiune reticulată—cortex”, care, prin intermediul cortexului parapiramidal, intervine fie în sens inhibitor, fie activator pentru elaborarea diverselor acte motorii, bucla „nucleii trunchiului cerebral—cerebel—nucleii trunchiului cerebral”, care, prin intermediul olivei și nucleilor vestibulari, reglează coordonarea statică și în particular stațiunea bipedă, în strânsă concordanță cu cea a tonusului muscular. În acest sens, circuitul este în strânsă relație cu aferențele optice și cele ale sensibilității profunde inconștiente (fig. 542).

— *Căile motricității automate:* alături de buclele de control și de coordonare amintite, căile motorii extrapiramidale, cu origine în ariile prefrontale 6 și 8, aria temporală 21 și nucleii bazali, conduc mesajele motricității automate atât moștenite (mers, masticăție), cât și dobândite (scris, bătut la mașină, cântat la pian etc.).

În ultimă instanță, astfel de circuite neuroconectoare intervin asupra celor doi neuroni piramidali (central și periferic) intensificând sau

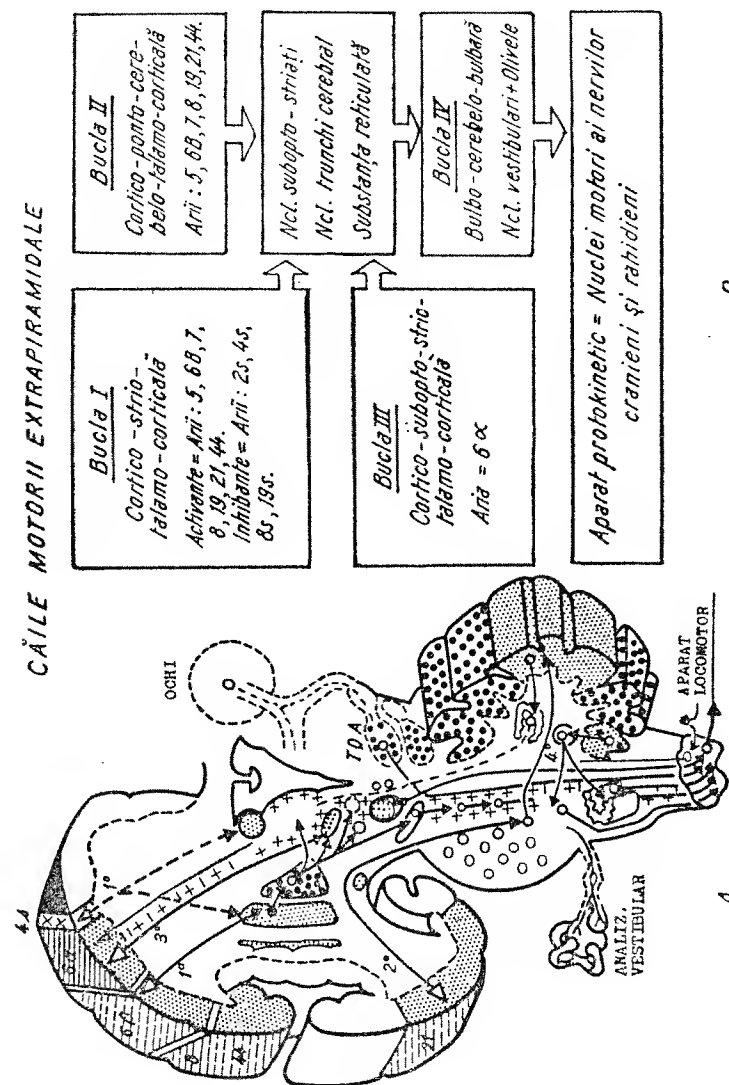


Fig. 542. Căile motorii extrapiramidale. A: Centrii. TQA, tubercul cvadrigemen anterior. B: Circuite organizate.

moderându-le activitatea proprie, în sensul unei adaptări continue la nevoile motrice de circumstanță.

**Căile oculomotorii.** Între diversele circuite motorii piramidale și extrapiramidale, căile oculomotorii prezintă o deosebită importanță atât prin autonomia lor funcțională, cât și prin originea lor dublă, somatică și vegetativă, strâns legată de motricitatea voluntară sau reflexă. O astfel de autonomie în ansamblul complex al funcțiilor motorii cerebrale devine necesară prin imperativele de coordonare și, mai cu seamă, prin

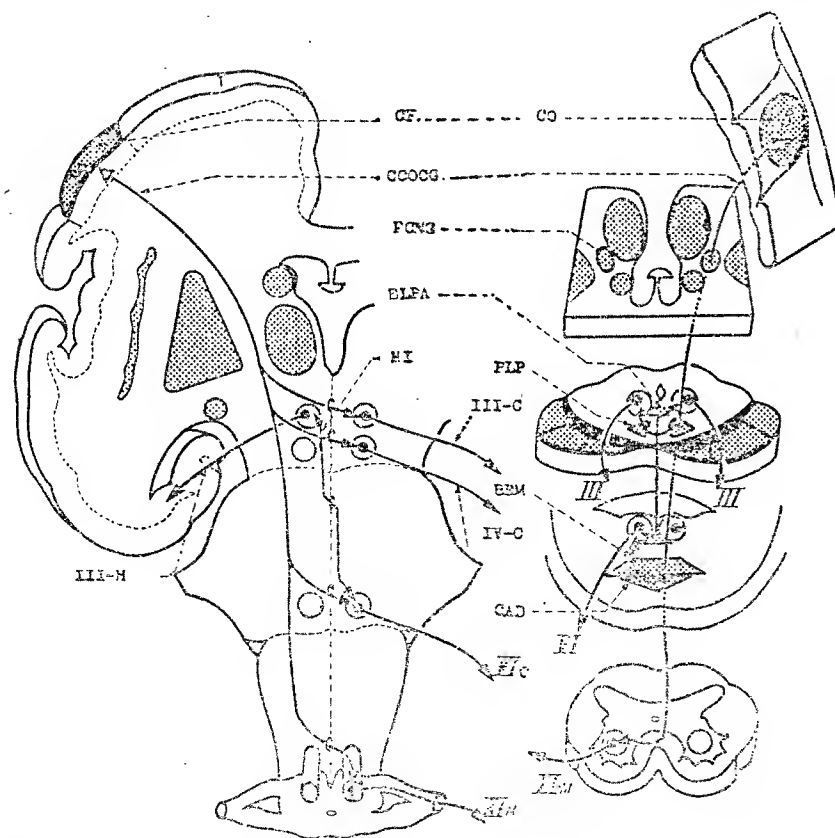


Fig. 543. Centrii și căile motricității somatice oculo-cefalogire. CF, centrul frontal. CO, centrul occipital. CCOCG, căile cortico-oculo-cefalogire. FCNG, fasciculul cortico-nuclear geniculat. BLPA, bandeleta longitudinală posterioară de asociație. NI, neuron intercalar. PLP, piciorul lemniscului profund. BRM, bandeleta Reil mediană. CAD, calea aberantă Déjerine. III-C, IV-C, VI-c, III-H, XI-M, nucleii nervilor cranieni.

imperativele de sinergie impuse de mișcările globilor oculari, reglarea musculaturii netede a ochiului și asocierea cu mișcările capului, de unde și numele de căi „oculo-cefalogire“ care a fost dat acestui ansamblu.

În acest caz, pentru o mai bună delimitare a sistemului, se impune separarea „căilor motricității somatice oculo-cefalogire“ legate de mișcările conjugate ale capului și ochilor, prin comanda mușchilor extrinseci

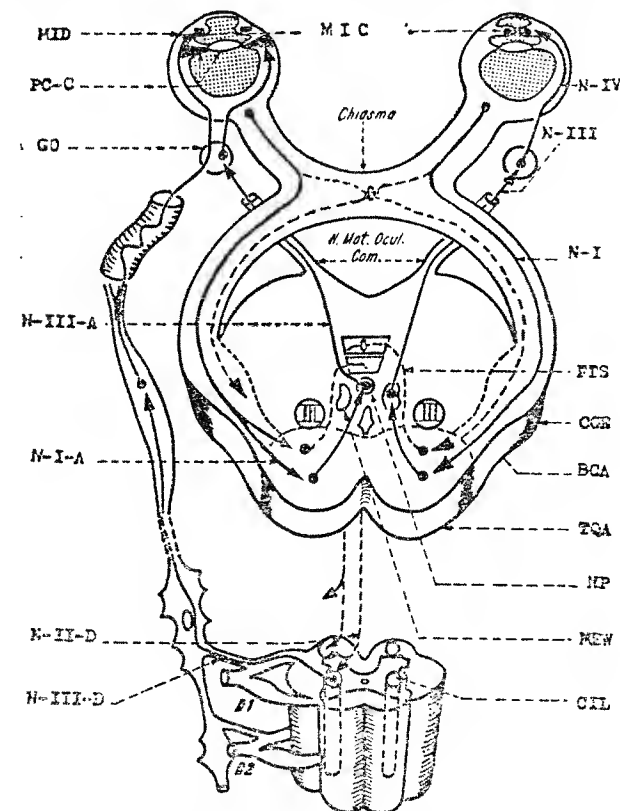


Fig. 544. Căile motricității oculare intrinseci. MID, mușchii iridodilatatori. MIC, mușchii iridoconstrictori. PC-C, procese ciliare — cristalin. GO, ganglion oftalmic. N-III-A, n. ganglionar. N-I-A, n. pupilar. N-II-D, n. tecto-spinal. N-III-D, n. spino-simpatic. N-IV, n. ganglio-muscular. N-III, nucleu ganglionar. N-I, n. pupilar. FTS, fasciculul tecto-spinal. CGE, corpii geniculați externi. BCA, brațul conjunctival anterior. TQA, tuberculul cvadrigemen anterior. NP, nucleul Perlia. MEW, nucleul miozei Edinger-Westfal. CIL, coloana intermedio-laterală Clarke.

oculari și rotatori ai capului, de „căile motricității vegetative“, legate de acomodare și reactivitate pupilară, prin musculatura intrinsecă oculară involuntară și sinergică cu calea senzorială optică.

**Căile oculo-cefalogire.** Primul neuron al acestor căi își are originea corticală, pe de o parte, la nivelul zonei psiho-motorii (aria 8 din  $F_2$ ), care asigură funcția oculomotorie voluntară, și, pe de alta, în aria 19 occipito-parietală, care asigură oculo-giriă semivoluntară sau reflexă în strânsă relație cu centrul vizual (fig. 543).

Mesajele efectoare sunt dirijate, prin intermediul nervilor oculomotori și spinali, de partea opusă, încât, în hemiplegiile corticale corespunzătoare, subiecții își „privesc“ leziunea.

**Căile motricității intrinseci.** Participând împreună cu fibrele pupilare retiniene la alcătuirea unor circuite în totalitate reflexe cu centrul situat în tuberculii cvadrigemeni anteriori, aceste căi asigură realizarea acomodării la distanță și la lumină, cu micșorarea (mioză) sau mărirea (midriază) diametrului pupilar (fig. 544).

Unele date topografice și funcționale privind implicațiile căilor oculomotorii sunt prezentate în cadrul analizatorului vizual și mecanismelor posturale statice și statokinetice, aspectele consemnate restrângându-se doar la cadrul problemei din capitol.

Lezarea unor relee de-a lungul acestor căi multineuronale explică o serie de simptome semnalate în patologia neurologică, cum ar fi anularea acomodării însoțită de midriază, în cazul paraliziei nervului III, mioza care însoțește lezarea simpaticului cervical sau dispariția reflexului fotomotor, în cazul leziunilor sifilitice ale tectumului mezencefalic, cu păstrarea acomodării la distanță (semnul Argyll-Robertson).

Prezentarea în forma de mai sus a unor aspecte structurale funcționale privind centrul și căile de conducere motorie permite o mai bună înțelegere a importanței deosebite pe care axul cerebro-spinal îl deține în elaborarea și dirijarea diverselor acte motorii conștiente sau spontane care stau la baza unor funcții speciale (deprinderi motorii, limbaj, scris etc.), legate îndeosebi de etajul său cel mai dezvoltat, scoarța cerebrală.

### 20.12.3. MECANISME MOTORII CORTICALE

**Deprinderi motorii.** După unii autori, însușirea și dezvoltarea unor deprinderi motrice ar trece prin patru faze:

— în prima fază, scoarța se găsește într-o stare de excitabilitate care interesează centrul tuturor grupelor musculare, nu numai al celor care urmează să intre în acțiune, ceea ce explică necoordonarea mișcărilor începătorului;

— în următoarea fază, ca urmare a conflictului dintre procesele de excitație și de inhibiție, se produce așa-numitul proces de diferențiere, în care predomină unul din cele două. În această perioadă, organismul caută să transforme sistemul său multisegmentar într-unul dirijat (prin blocarea unor segmente), ceea ce duce la o executare rigidă și stângace;

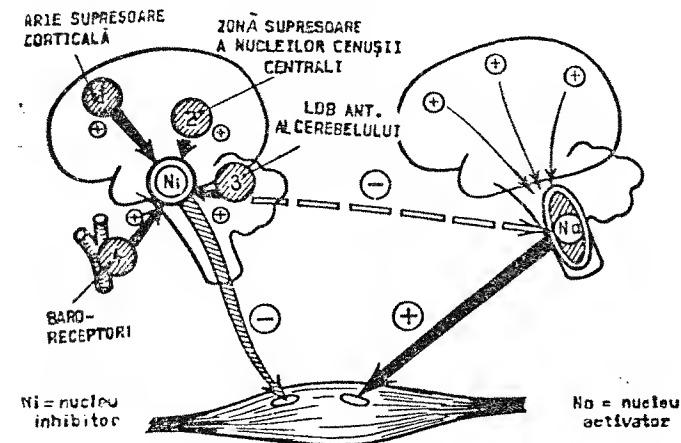


Fig. 545. Controlul excito-inhibitor tonigen al motricității (Wright, 1973 și Ganong, 1977). Structurile nervoase implicate sunt notate cu 1, 2, 3 și 4.

— în faza a treia, zisă fază de concentrare, are loc o delimitare și o sistematizare a proceselor excito-inhibitoare corticale prin repetarea mișcărilor care modelează mai bine arcurile reflexe, dispărând astfel mișcările inutile, iar mișcarea principală devine ușoară, rapidă și precisă, consolidându-se o structură și un ritm specific mișcării (fig. 545);

— în ultima fază are loc o perfecționare a controlului prin analizatorul kinestezic și alți analizatori (vestibular, vizual, tactil etc.), ajungându-se la o stăpânire deplină a deprinderilor motrice însușite.

Fixarea unor detalii ale mișcării duce la apariția stereotipului dinamic în scoarța cerebrală, cu formarea unor relații funcționale ce iau un caracter de automatism, imprimând o anumită „amprentă“ de mișcare proprie fiecărui individ care, în ultimă instanță, caracterizează gestica motorie umană, expresie a evoluției lui filogenetice și ontogenetice.

**Acte motorii voluntare.** Realizarea unor acte motorii voluntare, de la cele mai simple la cele mai complexe, impune o coordonare a mișcărilor inițiate în acest scop, privind succesiunea, distribuția și extinderea lor temporo-spațială, cât și a gradului de adaptare a forței musculare în contextul cerut.

Coordonarea în acest sens, prin intermediul cortexului cerebral, a unor astfel de acte motorii asigură atât declanșarea și susținerea, cât și încetarea mișcărilor voluntare, care, în realizarea lor, parcurg următoarele etape:

— conceperea corticală a mișcării;

— informarea senzitivo-senzorială a scoarței privind plasarea spațială a mișcării, a timpului și secvențelor acestuia, cât și a efortului necesar executării ei;

— transmiterea mesajului efector prin căile motorii centrale și periferice spre dispozitivul activ neuro-muscular;

— mobilizarea dispozitivului pasiv osteo-articular și transmiterea concomitentă, în principal spre cerebel, a informațiilor proprioceptive mio-artrokinetice;

— intervenția sistemului de control motor, în care cerebelul intervine cu o cotă principală, alături de formațiunea reticulată, pentru modularea activității motoneuronilor alfa și gamma.

Dirijată spre un scop precis, o astfel de coordonare este asigurată printr-un mecanism reflex, în parte înăscut și în parte perfecționat în evoluția celor mai diverse deprinderi motrice, până la căpătarea unui caracter de automatism sau „stereotip dinamic“.

Mișcările voluntare sunt diferite în acest sens de cele reflexe de origine medulară, prin aceea că sunt determinate nu numai de stimuli imprevizibili instantanei, dar și prin memorizarea unei experiențe trecute.

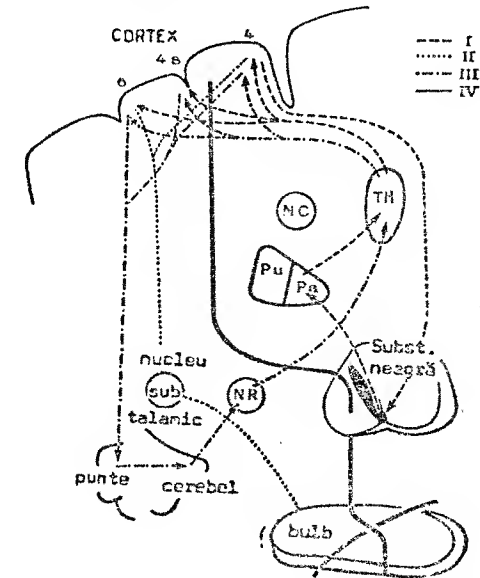
Impulsurile nervoase care guvernează mișcările voluntare au originea în neuronii unor anumite zone ale cortexului și sunt dirijate spre etajul medular prin fasciculul piramidal, în majoritate cu fibre încrucișate, astfel încât cortexul stâng controlează mișcările mușchilor de partea dreaptă și vice-versa.

Mușchii feței, în același timp, primesc fibre din ambele jumătăți ale cortexului.

În ultimul timp se acceptă că funcțiile motorii au o distribuție difuză în scoarță, încât impulsul motor necesar pentru realizarea unei mișcări apare într-o zonă corticală întinsă. Dimensiunea ariei corticale care guvernează un grup de mușchi este determinată nu prin volumul acestui ansamblu, ci, mai cu seamă, prin complexitatea acestei funcții, încât un număr mare de neuroni va fi indispensabil mișcărilor, acestea fiind coordonate. Stimularea electrică a zonei motorii a cortexului cerebral provoacă totdeauna mișcări și nu contracții de mușchi izolați, aceasta conducând la ideea unui „cortex care gândește în termeni de mișcare și nu de mușchi“. Acest fapt sugerează multiplele interconexiuni ce se stabilesc între neuronii motori, atât în zona motorie, cât și cu alte arii corticale motorii complementare. De asemenea, există multe interconexiuni și cu ariile corticale sensibile, prin care mișcările sunt ajustate după informațiile provenite de pe suprafețe, mușchi și articulații. Numeroase structuri subcorticale (nucleii cenușii centrali, cerebelul) ar juca, de asemenea, un rol foarte important în reglarea diverselor acte motorii, declanșarea acestora revenindu-i scoarței, iar menținerea și adaptarea ei fiind sub controlul etajelor inferioare ale axului cerebro-spinal (porțiunea inferioară a trunchiului cerebral și măduvă).

La ora actuală, deocamdată, este imposibil de a recunoaște oricărui centru nervos motor luat în parte o funcție specifică responsabilă de realizarea unui anumit tip de mișcare.

Fig. 546. Circuitele modulatorie cortico-subcorticale ale funcțiilor motorii. 6, 4S, 4, arii motorii corticale. NC, nucleul caudat. Pu, putamen. Pa, palidum. TH, talamus. NR, nucleul roșu. IV, fasciculul piramidal. I, II, III, căile cortico-striate.



În acest sens, diverși centri motori sunt legați între ei prin multiple circuite sub forma unor adevărate „bucle“ de control retroactiv, încât funcția lor apare, astfel, ca rezultatul unui echilibru dinamic (fig. 546).

Aceasta explică, în plus, de ce leziuni cu o topografie diferită ar putea perturba în puncte diferite un același ansamblu funcțional sinergic și să producă, în consecință, un același tip de perturbare motorie, complicând și făcând dificilă diagnosticarea lor.

**Funcția corticală „praxică“.** Elaborarea în prealabil a unei schițe corespunzătoare oricărui act motor îndreptat spre un anumit scop este asigurată printr-o serie de procese complexe cortico-subcorticale, în care un rol aparte îi revine etajului cortical implicat direct în funcția definită sub numele de „praxie“.

În cazul unor astfel de acte motorii specializate cu caracter praxic, cum ar fi scrisul sau vorbirea, se acceptă existența unei zone a lobului frontal stâng care ar controla elaborarea lor prin intermediul cortexului motor de ambele părți. Fibrele care leagă cortexul motor stâng ar fi scurte, cele care leagă cortexul motor drept ar traversa corpul calos, încât apraxia motrice s-ar observa după leziuni prefrontale, corticale sau subcorticale și ale corpului calos.

Exprcsia limbajului necesită punerea în joc a numeroși mușchi specializați, ca cei ai limbii, laringelui și mâinii. Ariile cortico-motorii ale creierului, fasciculele descendente, motoneuronii trebuie să fie intacti și de funcționalitate normală, încât acțiunea lor să fie controlată într-un mod corespunzător de cerebel, aferențele musculare, labirintice și altele.

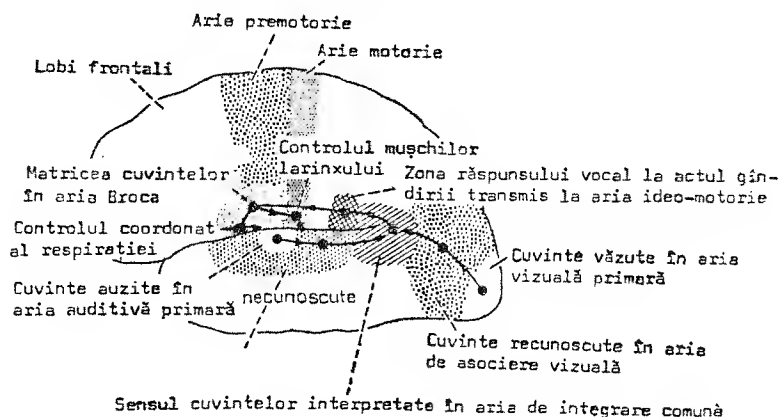


Fig. 547. Centrul cortical de integrare motorie a diverselor funcții „praxice” (scrisul, vorbirea etc.).

Se presupune existența unui centru motor de limbaj pentru vorbire și pentru scriere în lobul prefrontal stîng, în vecinătatea centrilor superiori implicați în mișcările voluntare. Până în prezent nu s-au putut defini și localiza cu precizie centrul limbajului și nici asuma funcții relativ autonome.

Aceste funcții trebuie să fie considerate ca un tot, deopotrivă sub aspectul recepției și expresiei pentru limbajul vorbit și scris.

Centrul vorbirii Broca reprezintă o arie de integrare comună, care controlează tipurile de funcții musculare responsabile de formarea diferitelor sunete de către laringe și gură. Comenzile succesive date de aria Broca difuzează și în regiunile vecine ale cortexului secundar motor, care controlează respirația. În momentul când se produc mișcările laringelui și ale gurii, mușchii respirației se contractă, pentru a regla cantitatea de aer necesară formării sunetelor. Astfel, gândurile sunt formulate în cuvinte (fig. 547).

Lobul temporal, partea posterioară a lobului parietal, inclusiv pliul curb și insula reprezintă, probabil, arii receptoare principale pentru limbaj. Acestea se prelungesc înainte cu o parte a lobului prefrontal, considerat ca origine posibilă a căilor aferente corespunzătoare. Ansamblul acestor zone este legat de activitățile intelectuale superioare.

Leziunile căilor aferente (auditive, vizuale sau proprioceptive) spre ariile cortico-motorii sau ale substanței cenușii cerebrale antrenează o serie de tulburări caracteristice limbajului:

a) cecitatea verbală (incapacitatea de a înțelege cuvintele scrise) ar fi produsă de o leziune interesând centrul vizual al limbajului;

b) anartria (incapacitatea de a articula) sau agrafia (incapacitatea de a scrie) sunt date de leziuni ale căilor care se îndreaptă spre zonele cortico-motorii;

c) disartria este o tulburare a limbajului provenită din leziuni ale ariilor cortico-motorii, ale fasciculului piramidal, ale nucleilor cranici, ale nervilor cranieni sau ale mușchilor respectivi. Această tulburare de limbaj poate proveni și în cursul rigidității prin tulburări de tonus sau prin pierderea controlului cerebelos asupra activității posturale și voluntare.

Alterarea unor conexiuni intercentrale și periferice prin lezarea unor regiuni corticale poate determina o serie întreagă de perturbări ale actelor motorii voluntare sau praxice, cunoscute sub numele de „ataxii” și, respectiv, „apraxii”.

În cazul ataxiei kinetice, mișcările devin inadecvate scopului propus, printr-o tulburare a coordonărilor, iar în cea posturală tulburările sunt legate de menținerea și reglarea contracției musculare susținute voluntar sau reflex.

În cazul ataxiei motorii, deși există ideea generală a actului motor ce trebuie îndeplinit, acesta nu se poate exterioriza practic prin mișcările corespunzătoare. Dintre acestea amintim apraxia ideomotorie, constructivă, alături de altele speciale sau parțiale, cum ar fi anartria, agrafia etc.

Alte mecanisme motorii corticale implicate în realizarea unor funcții importante, ca cea a echilibrului sau a activității tonice musculare de postură și locomoție, orientare și fonație, sunt prezentate în cadrul tratării celorlalte capitole.

## 20.13. FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Sistemul nervos vegetativ cuprinde totalitatea formațiunilor simpatico-parasimpatice centrale și periferice implicate în reglarea neuro-umorală a funcțiilor viscerale, de întreținere ale organismului.

Denumit inițial sistem nervos autonom sau periferic, pentru a se sublinia relativă sa autonomie față de sistemul nervos central, ulterior s-a precizat că aceasta este, de fapt, una din cele două componente eferente ale sistemului nervos cerebro-spinal. Ca parte eferentă a sistemului nervos, el asigură inervația atât a musculaturii netede din tubul digestiv, cord și vase, căilor respiratorii, urinare și genitale, cât și a teritoriilor glandulare exocrine și endocrine implicate în menținerea în limite normale a constantelor mediului intern.

Termenul „vegetativ” a fost introdus pentru a marca faptul că activitatea viscerelor se găsește sub controlul unui dispozitiv nervos diferit de cel somatic, al vieții de relație. În timp ce segmentul cerebro-spinal somatic întreține sensibilitatea și motilitatea voluntară, sectorul vegetativ al sistemului nervos realizează autoreglarea și adaptarea la necesități a funcțiilor vitale (circulație, respirație, digestie, excreție etc.) prin reacții neuro-reflexe generale și/sau locale. Primul sistem asigură relațiile reciproce dintre organism și mediu, iar cel de-al doilea stabilește legăturile nervoase și umorale dintre organele aceluiași organism.

### 20.13.1. PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCTIONALE

Organizarea segmentară a căilor eferente vegetative este, în linii mari, paralelă cu cea a eferențelor somatice. Atât comenzile plecate de la centrii superiori, cât și reacțiile reflexe declanșate de diverși stimuli antrenează ambele căi eferente, punând în stare de activitate simultană mușchii scheletici, pe de o parte, și viscerele, pe de alta. Astfel, componenta vegetativă asigură suportul visceral al răspunsului somatic. În timp ce fibrele somatice cerebro-spinale deservesc numai formațiunile motorii și senzitive ale somei, filtele nervoase vegetative se găsesc larg răspândite atât la nivelul viscerelor toraco-abdominale, cât și în sectorul somatic (aparatură locomotor, organe de simț, piele etc.), cu dispoziție plexiformă difuză. La rândul lor, centrii coordonatori ai organelor prevăzute cu funcții vegetative sunt situați nu numai în interiorul nevraxului, ca în cazul centrilor somatici, ci și în afara lui (fig. 548).

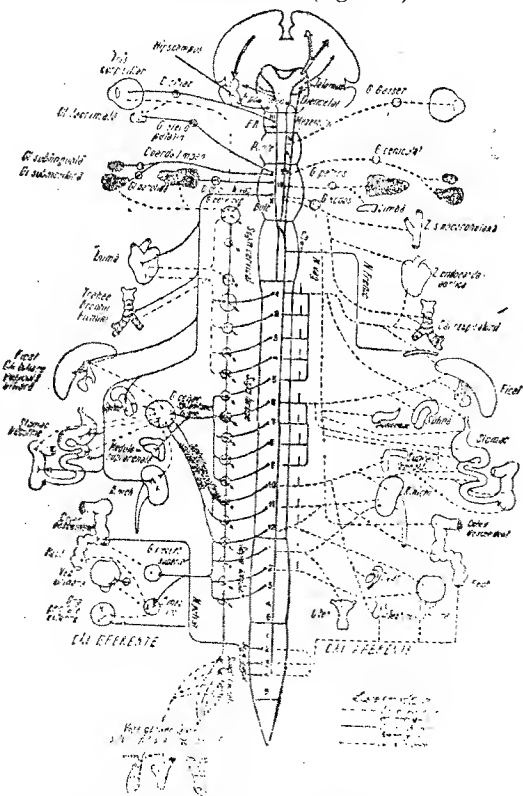


Fig. 548. Schema de ansamblu a sistemului nervos vegetativ  
Căile aferente (dreapta) și eferente (stânga).

Spre deosebire de calea eferentă simpatico-parasimpatică, formată din doi neuroni vegetativi, calea eferentă somatică este reprezentată de un singur neuron cu sediul în coarnele anterioare ale măduvei spinării.

Pe de altă parte, distribuția intranevraxială a celor două categorii de centri diferă, după cum este vorba de nucleii de origine ai căilor somatice sau vegetative. În primul caz, centrii sunt etajați de-a lungul întregului sistem nervos cerebro-spinal, iar, în cel de-al doilea, predomină în anumite sectoare ale nevraxului, cu localizare specifică pentru nucleii simpatici și parasimpatici.

#### 20.13.1.1. Componenta vegetativă intranevraxială

Aceasta este reprezentată de centrii și căile simpatico-parasimpatică situate la diferite niveluri ale axului cerebro-spinal. Spre deosebire de centrii simpatici, care predomină în hipotalamus și coloana intermediolaterală a măduvei dorso-lombare, nucleii parasimpatici au sediu cranio-sacrat. Cercetările electro-fiziologice din ultimele decenii au precizat însă că întregul nevrax, de la scoarța cerebrală și până la măduva sacrată, conține numeroase elemente neuronale vegetative, izolate sau grupate sub formă de nucleii simpatici și parasimpatici.

La nivelul scoarței, de exemplu, se găsesc atât zone de proiecție corticală a unor aferențe vegetative, cum sunt cele din vecinătatea ariilor somatice sau din cortexul asociativ, cât și agregate neuronale eferente, cu rol reglator al diferitelor funcții organo-vegetative.

Excitarea electrică a scoarței premotorii și, îndeosebi, a arilor 6, 8 și 9 provoacă modificări cardio-vasculare și digestive de tip simpatic sau parasimpatic, în funcție de zona stimulată. În general, topografia arilor vegetative corticale se intrică intim cu aceea a centrilor somatici, atât la nivelul cortexului senzitiv, cât și al celui somato-motor. Datorită acestui fapt, diversele acte motorii se însoțesc de reacții cardiace și vasculare prompte, în vederea pregătirii vegetative și desfășurării în limite normale a actului respectiv. Controlul cortical al funcțiilor vegetative se exercită prin intermediul centrilor organo-vegetativi subcorticali și medulari. Rolul cel mai important, din acest punct de vedere, revine hipotalamusului.

**Hipotalamusul**, considerat mult timp porțiunea cea mai înalt diferențiată a sistemului nervos vegetativ (creierul vieții vegetative), este sediul centrilor reglatori ai principalelor funcții vitale și endocrino-metabolice. Ca centru superior de integrare vegetativă, el primește informații din întregul organism prin fibrele aferente de origine reticulo-spinală, talamică, rinencefalică și corticală, declanșatoare de reacții neuro-endocrine adecvate.

Pe de altă parte, numeroase date experimentale au pus în evidență existența la nivelul hipotalamusului a unui mare număr de centri prevăzuți cu receptori specifici, de tipul termoreceptorilor, osmoreceptorilor, glucoreceptorilor etc. În hipotalamusul anterior, de exemplu, se găsesc



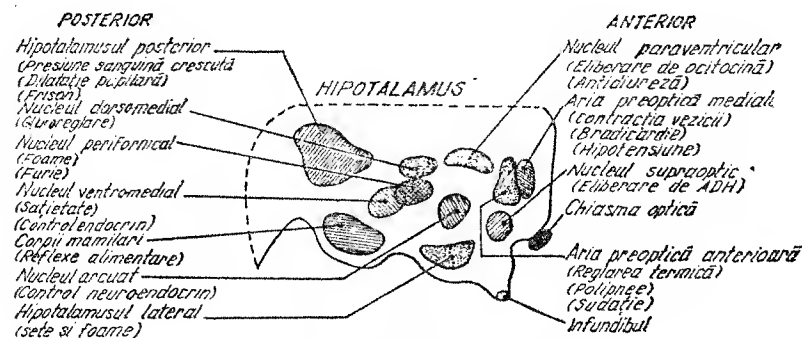


Fig. 549. Centrii vegetativi hipotalamici.

centrii trofotropi parasimpatici, vasodilatatori, termolitici și glucostatici, iar în hipotalamusul posterior sunt localizați centrii ergotropi simpatici, vasoconstrictori și termogenetici. La rândul său, hipotalamusul lateral este sediul centrului foamei, stimulator al ingestiei de alimente, cuplat cu centrul sațietății din hipotalamusul median (fig. 549).

În plus, la nivelul structurilor neuro-vasculare hipotalamice din pereții ventriculului al III-lea sunt situați centrii dipsogeni, ai ingestiei de apă (organul subfornical și organul vascular al laminei terminale). Stimularea directă sau reflexă a acestora determină reacții neuro-endocrino-metabolice de reglare, adaptare și control al circulației, temperaturii corporale, echilibrului glicemic, balanței hidroelectrolitice, aportului alimentar etc. Prin intermediul lor se realizează reacțiile adaptative cardio-vasculare din cursul efortului fizic, menținerea temperaturii corporale, glucozei sanguine și balanței hidrice în limite constante, precum și reglarea ingestiei de apă și alimente.

Termoreglarea, de exemplu, are la bază participarea simultană și conjunctă atât a centrilor termogenetici din hipotalamusul posterior, cât și a centrilor termolitici din hipotalamusul anterior, cu predominanța unora dintre aceștia, după cum organismul este expus la frig, sau la căldură. În timp ce scăderea temperaturii ambiante stimulează centrii termogenetici și-i inhibă pe cei termolitici, creșterea acesteia acționează în sens invers. Cele două categorii de centri termoreglatori hipotalamici formează un adevărat termostat biologic, reglabil atât pe cale sanguină directă, cât și pe cale neuro-reflexă, cu punct de plecare de la nivelul termoreceptorilor periferici sau viscerali.

Centrii termogenetici și termolitici, prezentând conexiuni funcționale cu ceilalți centri organo-vegetativi din hipotalamus și structurile învecinate, concomitent cu reacțiile termice propriu-zise determină modificări

cardio-vasculare (vasodilatație sau vasoconstricție periferică), respiratorii (tahipnee) și digestive (sete, salivatie) însoțitoare.

Detalii privind participarea hipotalamusului la reglarea diverselor funcții somato-vegetative, endocrino-metabolice și comportamentale se găsesc la capitolele respective.

În felul acesta, regiunea hipotalamică constituie o veritabilă răspântie anatomică și funcțională, cu rol coordonator al celor mai variate forme de activitate nervoasă, începând cu autoreglarea marilor funcții ale organismului (circulație, digestie, excreție, reproducere, termoreglare etc.) și sfârșind cu manifestările comportamentale din timpul reacțiilor de adaptare la mediu. Prin nucleii neurosecretori, hipotalamusul controlează activitatea secretorie a hipofizei și a glandelor endocrine subordonate acesteia. La baza conceptului actual de complex hipotalamo-hipofizar stă faptul că, în timp ce hormonii adenohipofizari sunt lansați în circulație cu ajutorul unor factori eliberatori de natură hipotalamică, neurohormonii retrohipofizari sunt sintetizați în hipotalamus și doar depozitați în hipofiza posterioară.

Trunchiul cerebral conține, de asemenea, numeroase structuri vegetative cu rol esențial în menținerea funcțiilor vitale ale organismului. În afara elementelor nervoase de legătură dintre formațiile vegetative supra- și subiacente din substanța reticulată bulbo-mezencefalică, la acest nivel se găsesc atât nucleii de origine ai parasimpaticului cranian de pe traiectul nervilor oculomotor comun (III), facial (VII), glossofaragian (IX) și vag (X), cât și centrii reglării cardio-vasculare, respirației, deglutiției, salivatiei etc. Ca exemplu poate fi dat nucleul vegetativ Edinger — Westphal (pupilar) din mezencefal, cu rol de centru al reflexului fotomotor, sau nucleul lacrimo-muco-nazal din protuberanță, care participă la reglarea neuro-reflexă a secreției lacrimale. Un loc aparte ocupă dispozitivul nervos bulbo-protuberanțial, ce controlează activitatea ritmică respiratorie, precum și nucleul dorsal al vagului din bulb, care asigură inervația parasimpatică a viscerelor toraco-abdominale.

Printre centrii organo-vegetativi bulbari se numără centrii vasomotori, respiratori (inspiratori și expiratori), ai deglutiției, vomei, tusei și strănutului. Activitatea acestora este controlată atât de structurile nervoase supraiacente prin relațiile intercentrale, cât și de stimulii neuro-reflexi periferici sosiți pe diverse căi (nervi depresori, formațiune reticulată etc.) de la nivelul zonelor reflexogene preso- și chemoreceptoare, așa cum s-a arătat la capitolele respective.

Măduva spinării, ca și trunchiul cerebral, prezintă formațiuni vegetative cu rol de conducere și de centri reflexi. În afara neuronilor de origine ai simpaticului dorso-lombar și parasimpaticului sacrat din coloana intermedio-laterală, măduva conține un număr important de centri și nucleii vegetativi cu funcții specializate. Dintre aceștia fac parte centrul midriatic sau pupilodilatator (cilio-spinal Budge), centrii viscerali supra- și subdiafragmatici (adrenalinosecretori, vasoconstrictori, sudorali), precum și centrii reflexi ai defecației, micțiunii, erecției și ejaculării din măduva lombo-sacrată.

## 20.13.1.2. Componenta vegetativă extranevraxială

Sistemul nervos vegetativ extranevraxial este reprezentat de căile eferente motorii plecate de la nivelul centrilor medulari și formate din doi neuroni, în cazul nervilor simpatico-parasimpatici, contrar căilor eferente somatice, în constituția cărora intră un singur neuron extranevraxial (fig. 550).

Cei doi neuroni se articulează extranevraxial fie în ganglionii paravertebrali, fie în plexurile ganglionare situate la diferite distanțe de organele efectoare. Excepție face doar glanda medulosuprarenală, care, comportându-se ca un ganglion simpatic mai dezvoltat, este inervată de fibrele preganglionare ale splanhnicului.

Articulația sinaptică vegetativă extranevraxială are loc la distanță de organele efectoare, în cazul neuronilor simpatici, și în apropierea acestora sau chiar paravisceral, în cazul filetelor parasimpatice. Acest fapt, permițând fibrelor nervoase preganglionare simpatică să se articuleze cu un număr mai mare de neuroni postganglionari, explică sfera de acțiune mult mai largă a simpaticului în comparație cu cea a parasimpaticului.

Spre deosebire de componenta toraco-lombară simpatică, reprezentată de ganglionii latero- și prevertebrali, parasimpaticul periferic este

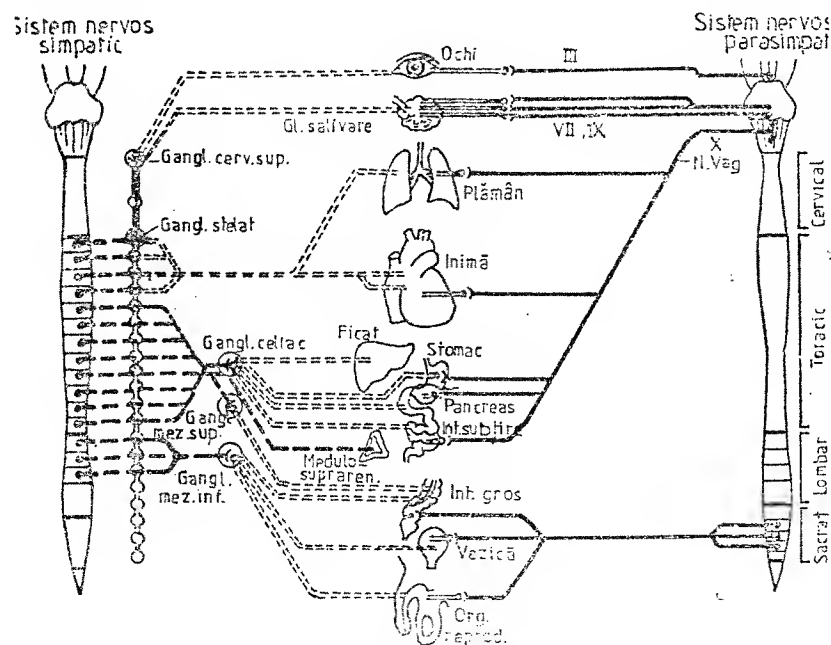
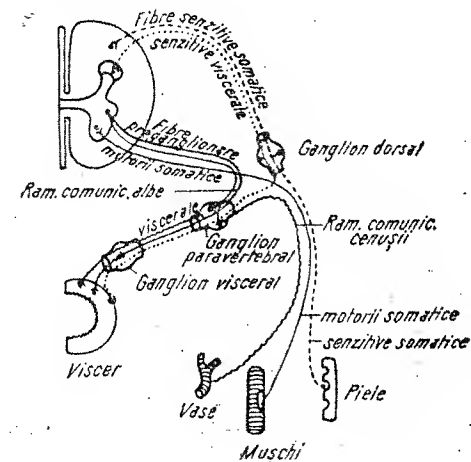


Fig. 550. Căile vegetative eferente extranevraxiale.

Fig. 551. Schema legăturilor simpatică la nivelul măduvei spinării.



reprezentat de fibrele vegetative emise de centrii parasimpatici de la nivelul celor două extremități ale nevraxului. La rândul său, segmentul latero-vertebral al simpaticului este alcătuit din ganglionii situați metameric de o parte și de alta a coloanei vertebrale, în timp ce simpaticul prevertebral conține agregate ganglionare și fibre nervoase eferente dispuse în cea mai mare parte sub formă de rețea plexiformă pe fața anterioară a aortei toraco-abdominale sau a unora din ramurile sale.

Formațiunile ganglionare fac oficiul atât de stație de releu între nucleei vegetativi intranevraxiali și organele subordonate acestora, cât și de centri reflexi periferici. Legătura cu centrii vegetativi medulari se realizează prin ramurile comunicante albe, iar cu sistemul somatic periferic prin ramurile comunicante cenușii (fig. 551). Atașându-se în ultimul caz nervului rahidian anterior, corespunzător ganglionului din care au luat naștere, acestea asigură pe calea plexului somatic respectiv (brahial, lombar etc.) conducerea postganglionară a impulsurilor vegetative la vasele musculaturii striate, piloerectorilor, glandelor salivare, sudorale etc.

După denumirea diferitelor segmente ale coloanei vertebrale, cele 22 de perechi de ganglioni ai simpaticului latero-vertebral se împart în: cervicali (3), toracici (12), lombari (4) și sacrați (3—4), asigurând prin fibrele postganglionare inervația simpatică a organelor și țesuturilor subordonate acestora. Ca și simpaticul, parasimpaticul crano-sacrat se compune atât din nuclee de origine cefalică (pupilar, salivar superior și inferior, lacrimo-muco-nazal și cardio-pneumo-enteric) și sacrată (coloană în torsadă Laruelle), cât și din căi neuro-efectoare ce merg pe traiectul nervilor oculomotor comun, facial, glosfaringian, vag, pelvin și rușinos intern.

### 20.13.1.3. Dualitatea inervației vegetative eferente

Majoritatea organelor și țesuturilor posedă o dublă inervație vegetativă, reprezentată de filtele postganglionare ale simpaticului dorso-lombar și parasimpaticului cranio-sacrat, cu localizare și distribuție proprie.

În contrast cu sistemul nervos simpatic care se distribuie difuz la toate țesuturile și organele, parasimpaticul controlează teritorii viscerele mai limitate. Ca exemplu poate fi dat parasimpaticul sacrat, care inervează doar sfera pelvină. Arborele vascular periferic și glandele sudoripare, fiind lipsite de terminații parasimpatice, se sustrag influențelor vagale. În schimb, vagul, distribuindu-se organelor efectoare de la nivelul toracelui și abdomenului, suplează lipsa inervației parasimpatice în regiunea toraco-lombară.

În afara nervilor simpatici și parasimpatici propriu-ziși, un rol important revine plexurilor prevertebrale și periviscerale. Acestea sunt entități vegetative cu conținut mixt, atât simpatico-parasimpatic, cât și senzitiv, dispuse în jurul pediculului vascular al diverselor organe sub forma unor conglomerate de ganglioni și fibre nervoase cu rol de conducere sau de centri reflexi. Din prima categorie fac parte plexurile periarteriale, ce poartă numele vaselor pe care le însoțesc (plexurile: carotidian, tiroidian, esofagian etc.), iar din cea de a doua — plexurile prevertebrale propriu-zise, situate la originea marilor vase toraco-abdominale (plexurile: cardiac, pulmonar, solar, mezenteric, hipogastric etc.).

Plexurile viscerele intramurale sau parietale sunt continuarea plexurilor prevertebrale la nivelul diverselor organe și viscere. Ca și acestea, ele conțin elemente nervoase atât simpatic, cât și parasimpatic, dispuse fie sub formă de rețea perivasculară intraviscerală, fie de butoni terminali la nivelul celulelor efectoare (contractile, secretoare, parenchimatose etc.). Asemenea plexuri prevăzute cu structuri microganglionare intramurale se găsesc în grosimea mușchiului cardiac și uterin, pereții bronhiilor, uretere, vezică, căi biliare și îndeosebi în musculatura netedă a întregului tub digestiv. Acestea conferă un oarecare grad de autonomie viscerelor respective și explică menținerea activității lor specifice (contractile, secretorii) în condițiile scoaterii din organism și perfuzării cu soluții fiziologice.

Dualitatea inervației vegetative privește și formațiunile nervoase mixte. Se știe că, în afara căilor aferente comune sistemului nervos, somatic și vegetativ, o mare parte din nervii simpatici și parasimpatici sunt nervi micști, cu conținut vegetativ atât eferent, cât și aferent. Astfel de nervi sunt: splanhnici, vagii, plexurile prevertebrale și perivascularare și chiar unii nervi somatici (ai musculaturii striate, pielii etc.). Indiferent de calea urmată, filetele vegetative centripete conduc informațiile chemo-și presoreceptoare pornite de la nivelul arborizațiilor terminale sau corpusculilor Vater-Pacini din viscere la stațiile organo-vegetative centrale. Căile sensibilității inconștiente viscerele nu pot fi diferențiate anatomic de acelea ale sensibilității somatice.

Fibrele vegetative aferente aparțin fie celulei senzitive în „T<sup>4</sup>” din ganglionii spinali, fie formațiunilor ganglionare ale unor nervi cranieni (ganglionii: jugular, nodos, geniculat etc.). În primul caz, terminațiile dendritice străbat fără întrerupere sinaptică plexurile și ganglionii simpatici latero-vertebrale, pentru a ajunge la rădăcinile posterioare, și ganglionii spinali corespunzători pe calea ramurilor comunicante albe. Prelungirea axonală a acestui prim neuron senzitiv intră prin rădăcina posterioară în măduvă, pentru a se articula fie cu neuronul următor, al căii spino-talamice ce se îndreaptă spre scoarța premotorie (ariile 6 și 8), fie cu rețeaua perpendimară, care conduce aferențele viscerele la centrii organo-vegetativi din formațiunea reticulată bulbo-mezencefalo-diencefalică. Din cauza proiecției corticale punctiforme, sensibilitatea viscerală nu are caracter discriminativ, devenind conștientă numai în cazuri patologice.

În cazul aferențelor senzitive plecate de la nivelul zonelor reflexogene sino-carotidiană și endocardo-aortică, acestea ajung la centrii vasomotori bulbari pe calea nervilor glosofaringian (n. Hering) și vag (n. Ludwig-Cyon), determinând stimularea reflexă a căilor eferente simpatic sau parasimpatice, cu răsunetul cardio-vascular corespunzător.

### 20.13.2. TRANSMITEREA UMORALĂ ÎN SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

Ideea transmiterii umorale a influxului nervos vegetativ este veche. Una din primele referiri la mediația chimică aparține studentului în medicină Elliot (1904), care, constatând că acțiunile adrenalinei se aseamănă cu ale stimulării simpatic, emite ipoteza eliberării unei substanțe de tip adrenalinic în imediata vecinătate a organelor efectoare. În aceeași perioadă, Dale (1906—1914) semnalează efectele de tip vagal ale unor esteri ai colinei și îndeosebi ale acetilcolinei. Postulatul treptei umorale a transmiterii impulsurilor vegetative, emis de Elliot și preluat de Dale, a căpătat suport experimental abia în 1921, când Otto Loewi a descoperit mediația chimică. Stimulând vagul unui cord izolat de broască, Loewi a constatat apariția în lichidul de perfuzie a unei substanțe care reducea activitatea unui al doilea cord perfuzat.

Substanța vagală cardioinhibitoare, denumită inițial *Vagustoff* sau *parasimpatină*, a fost identificată de același autor cu acetilcolina. Ulterior, s-a precizat că aceasta asigură transmiterea excitației nu numai la nivelul cordului, ci și în celelalte organe inervate de parasimpatic, precum și la nivelul tuturor fibrelor preganglionare simpatico-parasimpatice, al plăcii motorii și unor neuroni postganglionari simpatici. În felul acesta s-a extins rolul acetilcolinei de la terminațiile vagale la transmiterea neuro-umorală ganglionară și neuro-musculară din întregul organism.

Cât privește mediația chimică a fibrelor simpatic, tot Loewi (1921) aduce, cu ajutorul modelului experimental menționat, dovada eliberării unui factor umoral prevăzut cu acțiuni cardioacceleratoare de tip *adrenalin-like*, pe care-l denumește *Accelerausstoff* sau *simpatină*. În 1947,

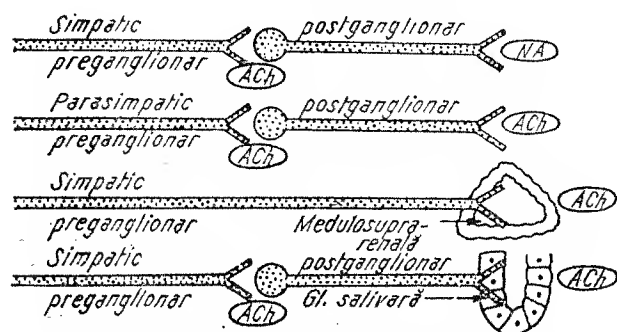


Fig. 552. Distribuția mediației colinergice și adrenergice la nivelul căilor vegetative extranevraxiale.

von Euler demonstrează că principalul mediator al terminațiilor simpatic postganglionare este noradrenalina, adrenalina având rol mai mult de hormon medulosuprarenal. Glanda medulosuprarenală, comportându-se ca un ganglion simpatic mai dezvoltat, prezintă mediație acetilcolinică. Cele două amine simpatico-adrenergice, denumite și catecolamine, sunt eliberate în diferite condiții fiziologice de predominanță simpatică (efort, agitație, luptă, reacții de apărare, stres psiho-emoțional etc.). În ultimii 30 de ani s-au adunat suficiente dovezi clinico-experimentale în favoarea participării acetilcolinei și a catecolaminelor ca mediatori chimici și la nivelul unor tracturi nervoase centrale.

După criteriul funcțional al mediației chimice reprezentate de acetilcolină sau noradrenalină, formațiunile nervoase vegetative se împart în colinergice și adrenergice. Distribuția celor două tipuri de mediatori chimici la nivelul căilor vegetative extranevraxiale este prezentată în fig. 552.

#### 20.13.2.1. Mediația colinergică

Așa cum s-a menționat deja, acetilcolina asigură transmiterea chimică la nivelul tuturor fibrelor vegetative preganglionare, al filetelor parasimpatice postganglionare și al terminațiilor nervoase aparținând simpaticului colinergic. Numeroase cercetări microscopicelectronice și electrofiziologice au precizat că acetilcolina este stocată în vezicule de aproximativ 500 Å, în regiunea presinaptică. Aceste vezicule sunt mobile în citoplasma butonului sinaptic, putând ajunge până la nivelul membranei presinaptice. Acetilcolina este sintetizată atât în terminația nervoasă, cât și în corpul celular, din colină și acetil coenzimă A, în prezența colin acetilazei. Aceasta transferă acetilul coenzimei A pe azotul trimetil al colinei. Sub influența circulației axo-plasmatică, acetilcolina rezultată se deplasează până la nivelul butonului terminal pentru a fi stocată în vezicule sau rămâne liberă în vederea eliberării în fanta sinaptică (fig. 553).

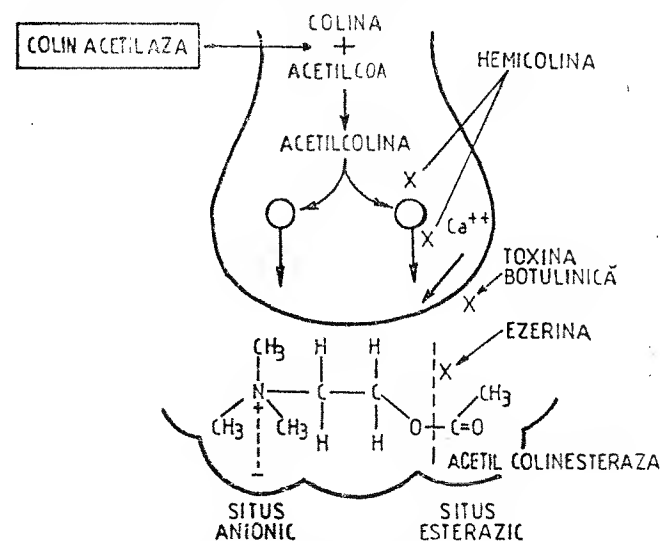


Fig. 553. Sinteza acetilcolinei în butonul sinaptic, eliberarea și fixarea ei pe receptorul postsinaptic.

Veziculele presinaptice conțin atât acetilcolină, cât și ATP, ca principal cotransmițător, în proporție de 4—10 : 1.

Eliberarea ambelor substanțe mediatoare are loc fie spontan, fie sub influența impulsului nervos. În repaus, se eliberează spontan mici cantități de acetilcolină în fanta sinaptică, rezultând o slabă depolarizare la nivel postsinaptic. Această eliberare spontană, zisă „cuantică”, este responsabilă de „zgometul sinaptic” determinat de potențialele miniaturale. Eliberarea cuantică, de repaus, este de aproximativ  $10^{-4}$  M în cazul aetilcolinei și crește în timpul unui singur impuls nervos de aproape 100 de ori. Cantități mari de ATP (până la 0,1 mM) sunt eliberate concomitent, cu rol de modulator al mediației colinergice propriu-zise. Stimularca nervoasă provoacă eliberarea masivă prin exocitoză a acetilcolinei, cu participarea ionilor de  $Ca^{2+}$  ca factor de cuplare a excitației nervoase presinaptice cu răspunsul postsinaptic.

**Acțiuni fiziо-farmacologice.** Ajunsă în regiunea postsinaptică, acetilcolina acționează asupra receptorilor membranari colinergici, determinând modificări de permeabilitate responsabile de fenomenele electrochimice generatoare de potențial postsinaptic excitator, ca expresie electrică a răspunsului celular. Receptorii membranari fiind prevăzuți cu un situs activ, anionic, și altul esterazic, efectele postsinaptice ale acetilcolinei se datoresc fixării sale pe componenta anionică a receptorului. Situsul esterazic realizează inactivarea mediatorului de către acetyl colinesterază, rezultând colină și radicali acetili. Atât sinteza, cât și eliberarea acetilcolinei pot fi blocate: cu ajutorul hemicolinei, în primul caz, și, respectiv,

al toxinei botulinice. La rândul lor, substanțele anticolinesterazice de tipul ezerinei și prostigminei împiedică inactivarea acetilcolinei, ducând la acumulare de acetilcolină și la potențarea efectelor postsinaptice ale acesteia (vezi fig. 553).

Receptorii membranari sensibili la acetilcolină sunt de două feluri: muscarinici (M-colinergici) și nicotinici (N-colinergici). Denumirea lor vine de la faptul că primii prezintă o afinitate deosebită față de muscarină (alcaloid extras din ciuperca otrăvitoare *Amanita Muscaria*), iar ceilalți sunt stimulați specific de către nicotină.

Receptorii muscarinici se găsesc în toate organele efectoare stimulate de fibrele postganglionare ale parasimpaticului și simpaticului colinergic.

Receptorii nicotinici sunt limitați la sinapsele dintre fibrele pre- și postganglionare ale neuronilor simpatici și parasimpatici, precum și la nivelul plăcilor motorii.

Acetilcolina acționează asupra ambelor tipuri de receptori colinergici, datorită flexibilității moleculei sale și capacității de a prezenta un profil metilic, în cazul efectelor muscarinice, și carbonilic, în cazul acțiunilor nicotinice. Proprietățile muscarinice ale acetilcolinei sunt de tip excitator la nivelul unui mare număr de fibre musculare netede și teritorii glandulare. Ele se produc ca urmare a creșterii permeabilității celulare. La nivelul sistemului excitoconductor cardiac, acetilcolina provoacă efecte inverse, inhibitoare, determinate de hiperpolarizarea membranelor produsă de creșterea permeabilității pentru ioni de  $K^+$ . Asupra vaselor periferice exercită o acțiune dilatatoare de scurtă durată. Efectele muscarinice ale acetilcolinei și derivaților săi, denumite și parasimpatomimetice, sunt blocate de substanțele parasimpatolitice de tipul atropinei, scopolaminei și benactizinei. Proprietățile nicotinice ale acetilcolinei se exercită la nivelul sinapselor ganglionare. Ele constau în activarea prin depolarizare a transmiterii sinaptice ganglionare de către dozele mici și în blocarea acesteia în cazul dozelor mari, prin mecanismul depolarizării prelungite.

Substanțele blocante ale transmiterii sinaptice ganglionare de tipul tetraetilamonului (TEA) și hexametoniului poartă numele de ganglioplegice. Blocarea transmiterii colinergice neuro-musculare se poate realiza cu ajutorul curarizantelor producătoare de depolarizare prelungită, cum ar fi succinilcolina, sau a blocanților depolarizării acetilcolinice, de tipul d-tubocurarinei și dehidro-beta-eritroidinei.

Efectele parasimpatomimetice ale acetilcolinei variază în funcție de teritoriul interesat.

La nivelul tractului gastro-intestinal predomină acțiunile muscarinice stimulante ale motilității și secrețiilor digestive.

Cordul reacționează prin scăderea ritmului și forței de contracție. Efectele cardiinhibitoare sunt rapid compensate prin fenomenul de scăpare ventriculară de natură simpatico-adrenergică. La nivelul vaselor, acetilcolina provoacă dilatație puternică, urmată de scăderea presiunii arteriale.

La rândul său, aparatul respirator este influențat atât direct, cât și în mod reflex prin intermediul zonelor reflexogene. Prin acțiunea directă, acetilcolina provoacă bronhoconstricție și hipersecreția mucoasei traheo-bronșice. Pe cale reflexă sino-carotidiană, acetilcolina determină creșterea frecvenței și amplitudinii respirației. La astmatici, acetilcolina provoacă bronhoconstricție și tulburări circulatorii mai brutale. De aici, utilitatea testării activității bronșice la acetilcolină în patologia bronho-pulmonară.

La nivelul sinapselor ganglionare, acetilcolina exercită efecte predominant nicotinice. Din această categorie fac parte atât asigurarea transmiterii colinergice interneuronale, cât și eliberarea catecolaminelor medulosuprarenale. Prin același mecanism nicotinic, acetilcolina exercită binecunoscutele efecte depolarizante și contracturante la nivelul musculaturii striate.

În afara potențialelor postsinaptice clasice excitatoare rapide (r-EPSP) și de scurtă durată (0,05—0,1 s), la nivelul ganglionilor simpatici au fost descrise potențiale electrice lente excitatoare (l-EPSP) și lente inhibitoare (l-IPSP), de lungă durată (5—100 s).

Spre deosebire de r-EPSP, care rezultă din acțiunea acetilcolinei (ACh) asupra receptorilor nicotinici, blocată de curară, potențialele lente excitatoare (l-EPSP) și inhibitoare (l-IPSP) sunt de natură muscarinică, inhibitate de atropină. La rândul lor, potențialele lente inhibitoare (l-IPSP) sunt consecința stimulării de către acetilcolină a celulelor intermediare mici, intens fluorescente (celule SIF), eliberatoare de dopamină. Aceasta modelează și potențialul postsinaptic lent (l-EPSP) excitator (fig. 554).

Un potențial postsinaptic excitator foarte lent a fost descris în ganglionii simpatici (cervical superior, mezenterici etc.), de natură peptidergică, cu durată mare, de până la 30 de minute.

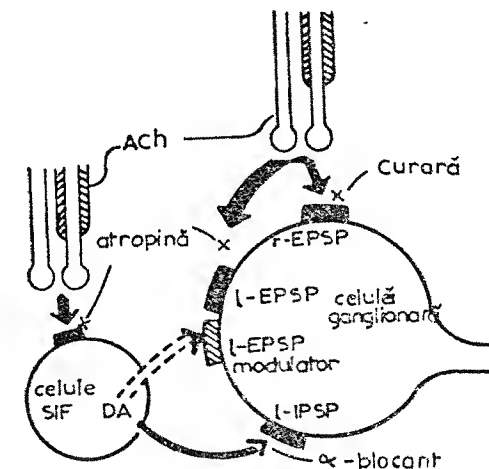


Fig. 554. Conexiunile sinaptice ganglionare producătoare de potențiale postsinaptice excitatoare (EPSP) și inhibitoare (IPSP) (după Libet, 1986).

## 20.13.2.2. Mediația adrenergică

Deși este limitată la terminațiile postganglionare simpatice, mediația chimică adrenergică deține un rol determinant în reglările neuro-umoral și metabolice ale funcțiilor organismului. Fiind asigurată nu numai de noradrenalină și adrenalină, ci și de către dopamină, ea este denumită impropriu adrenergică. Având în vedere acest fapt, mai adecvată este denumirea de mediație catecolaminergică. Diferențele de repartitie și acțiune în organism a adrenalinei și noradrenalinei, pe de o parte, și a dopaminei, pe de alta, impun discutarea separată a mediației adrenergice și dopaminergice.

De fapt, densitatea inervației simpatico-adrenergice la diverse niveluri ale organismului este reflectată de distribuția concentrației noradrenalinei. Conținutul plasmatic în adrenalină reflectă activitatea endocrină a medulosuprarenalelor și a țesutului cromafin din alte teritorii. Diferențele de concentrație dintre cele două catecolamine sunt expresia raportului dintre neuromediatorul simpatic, noradrenalină, și hormonul medulosuprarenal, adrenalină. La om, concentrația plasmatică medie a noradrenalinei este de 3,73  $\mu\text{g/l}$ , în timp ce adrenalina reprezintă doar 0,51—0,75  $\mu\text{g/l}$ . În medulosuprarenală, raportul este inversat în favoarea adrenalinei, care reprezintă în jur de 80%.

O mare parte din catecolaminele circulante se găsește sub formă conjugată. Cu ajutorul tehnicilor radioenzimatice și al separărilor cromatografice de înaltă performanță în faza lichidă (HPLC), s-a stabilit raportul între catecolaminele libere și conjugate din principalele umori ale organismului. S-a precizat, printre altele, că aproximativ 65% noradrenalină, 80% adrenalină și 96% dopamină se prezintă sub formă conjugată (sulfatată).

Conjugarea previne accesul catecolaminelor respective la nivelul situsurilor active ale receptorilor adrenergici. Raportul dintre cele două forme se modifică în anumite stări funcționale. În timpul reacției adreno-simpatice ortostatice crește conținutul plasmatic în noradrenalină liberă. În efort cresc atât adrenalina, cât și noradrenalină liberă. În boala Parkinson există, din contră, un deficit de dopamină liberă. Așadar, nu numai eliberarea, ci și forma circulantă a catecolaminelor influențează intensitatea răspunsurilor simpatico-adrenergice.

Ca mediator chimic al fibrelor simpatice postganglionare, noradrenalină se găsește depozitată sub formă de granule în varicozitățile terminațiilor axonale. Biosinteza sa a fost prezentată la capitolul de fiziologie a glandei medulosuprarenale. Aici menționăm doar că toate cele trei catecolamine sunt sintetizate din precursorul comun tirozina, fie în terminațiile nervoase, fie în corpul celular, de unde se deplasează apoi spre depozitele varicoase. Principalele etape ale sintezei noradrenalinei sunt redate în fig. 555.

Noradrenalină exercită un retrocontrol asupra propriei producții prin inhibarea tirozin hidroxilazei și a transformării tirozinei în DOPA. Conversia noradrenalinei în adrenalină are loc cu participarea feniletan-

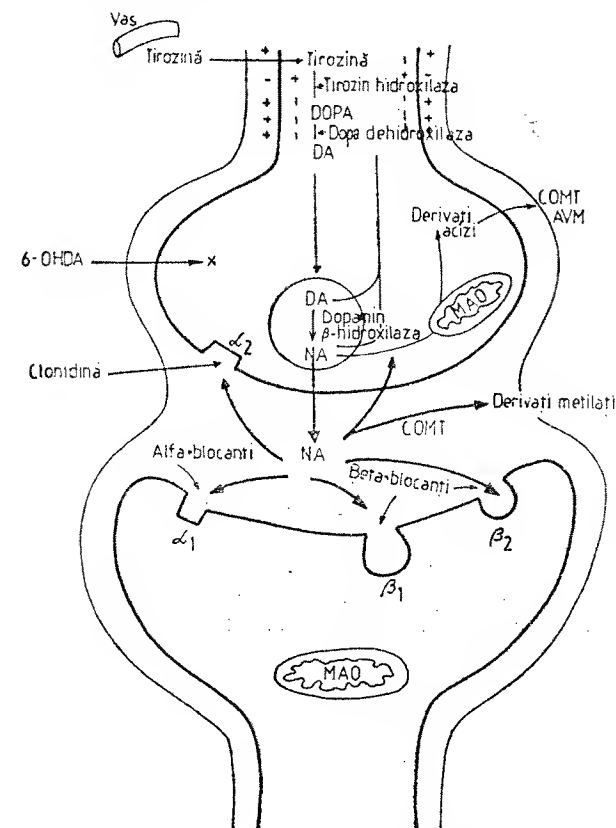


Fig. 555. Biosinteza și efectele noradrenalinei la nivel sinaptic.

nolamin-N-metiltransferazei numai în țesutul glandular medulosuprarenal. Eficiența fenomenului în caseadă, de sinteză a noradrenalinei, este mult redusă în cazul administrării unor analogi structurali formatori de falși mediatori. Administrarea de alfa-metil-DOPA, de exemplu, duce la formarea de alfa-metildopamină și, ulterior, de alfa-metilnoradrenalină. Ocupând locul mediatorului normal, falșii mediatori blochează transmiterea excitației de la nerv la organul efector.

Stocarea noradrenalinei intraneuronale are loc în interiorul unor formațiuni veziculare, cu centrul dens granular și cu diametrul de 200—400 Å. La rândul său, adrenalina este depozitată în granule cromafine cu diametrul de 1000—1500 Å. Granulele cromafine conțin mari



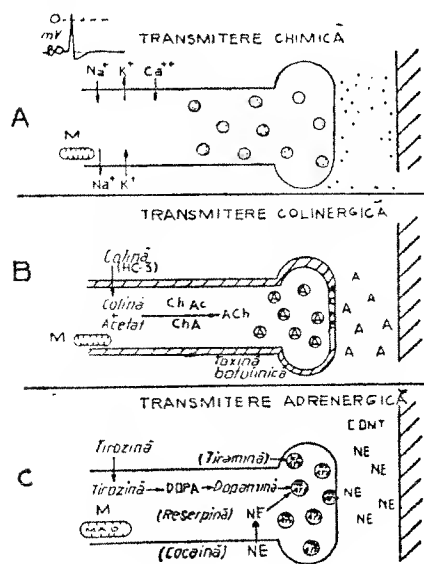


Fig. 556. Fenomenele electro-chimice ale eliberării mediatorilor chimici.

Eliberarea catecolaminelor se realizează printr-un mecanism de exocitoză similar celui descris la terminațiile colinergice (fig. 556). Descărcările spontane cresc considerabil, proporțional cu durata și frecvența stimulului nervos presinaptic. Frecvența de stimulare cea mai eficace pentru eliberarea noradrenalinei este de 30 de impulsuri pe secundă. În cazul eliberării de adrenalină din medulosuprarenală, acetilcolina eliberată de fibrele preganglionare provoacă depolarizarea membranei presinaptice și un influx de calciu, ce determină exocitoza granulelor cromafine. În afara impulsului nervos, numeroși factori umorali sunt catecolamineliberatori. Odată cu mediatorul sau hormonul adrenergic respectiv se eliberează și ATP, cromogranină și dopamin-beta-hidroxi-lază, ATP și, mai ales, adenzina rezultată din degradarea acestuia modulează mediația adrenergică, acționând în sens inhibitor în teritoriul presinaptic și în sens activator la nivel postsinaptic, prin intermediul receptorilor purinergici. La rândul său, eliberarea adrenalinei este modulată de către Met-enkefalina prezentă în țesutul cromafin medulosuprarenal.

După eliberare, soarta celor două catecolamine este diferită. În timp ce noradrenalina acționează atât local, cât și general, adrenalina este lansată în circulație pentru a acționa la distanță de locul de secreție. În cazul noradrenalinei, cea mai mare parte este recaptată printr-un mecanism de pompă și stocată în granulele presinaptice, după ce a acționat

cantități de catecolamine, ATP, ioni de calciu, precum și proteinele structurale și de suport, cromogranină și cromomembrină. Stocarea catecolaminelor în vezicule se datorește unei pompe active de tip ATPazic, iar menținerea stocului vezicular este asigurată de formarea unor complexe macromoleculare dense, ce cuprind amină biogenă, ATP, ioni de calciu și cromogranină. Raportul molar între catecolamine și ATP, acesta fiind cotransmițător, este de 4 : 1. Veziculele cromafine asigură depozitarea mediatorului în teritoriul presinaptic și protecția lui față de acțiunea inactivantă a monoaminoxidazei citoplasmice. Blocarea captării în granule de către reserpină, tetra-benzazină sau guanetidină este urmată de depleția catecolaminelor din terminațiile adrenergice, realizând o veritabilă simpatectomie chimică.

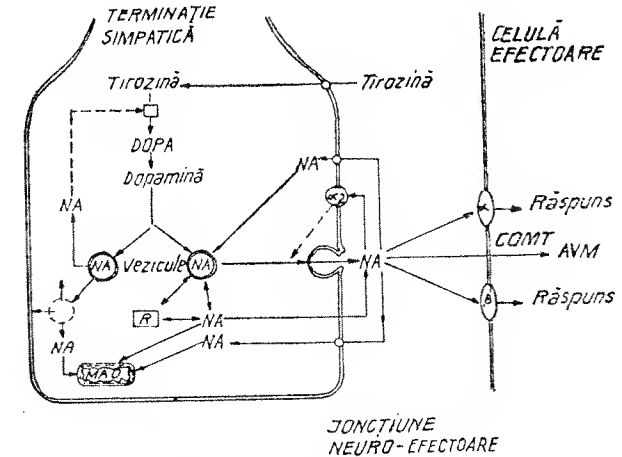


Fig. 557. Inactivarea noradrenalinei la nivelul joncțiunii neuro-efectoare.

asupra receptorilor postsinaptici. Restul este catabolizat fie local, de către enzimele catecol-O-metiltransferază (COMT) și monoaminoxidază (MAO), fie la nivel hepatic. În citoplasma axonală, noradrenalina liberă este inactivată de către MAO. De aici, necesitatea depozitării în granule și vezicule a fracției recuperate sau nou-sintetizate. În afara captării presinaptice (uptake 1), o mică fracție de noradrenalină este captată postsinaptic (uptake 2). Inactivarea adrenalinei circulante se realizează, ca și în cazul noradrenalinei, atât la nivel tisular, cât și hepatic, cu ajutorul celor două enzime, MAO și COMT. MAO este o flavoproteină ce catalizează dezaminarea oxidativă, convertind catecolaminele în aldehidele corespunzătoare. Acestea sunt apoi metilate sub acțiunea COMT, cu formare de acid vanilmandelic (AVM) și 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MOPEG). Spre deosebire de MAO, care are sediul predominant intracelular, COMT se găsește din abundență în mediul extracelular. Sub influența acestora din urmă, catecolaminele pot fi mai întâi metilate, dând naștere normetanefrinei și metanefrinei, pentru ca apoi să fie dezaminate oxidativ de către MAO și transformate în AVM (fig. 557).

Acțiunile catecolaminelor, deși sunt în linii mari similare, diferă la nivelul unora din organele efectoare datorită activității lor față de receptorii adrenergici membranari cu densitate și reactivitate variabilă. Existența a două tipuri de receptori adrenergici, presupusă de Ahlquist (1948), a fost confirmată ulterior de către numeroși autori, cu ajutorul diversilor blocați și agoniști specifici. În locul denumirii inițiale de receptori adrenergici excitatori și inhibitori, s-a propus clasificarea lor în alfa- și beta-receptori adrenergici. Unii autori (Furchgott, 1967) au descoperit și alte tipuri de receptori simpatico-adrenergici, cum ar fi receptorii gamma

și delta, responsabili de acțiunile metabolice și inhibitoare asupra musculaturii netede ale catecolaminelor. În prezent, majoritatea autorilor admit existența celor două tipuri de receptori propuși de Ahlquist, respectiv a alfa- și beta-receptorilor adrenergici cu subtipurile respective, alfa<sub>1</sub>- și alfa<sub>2</sub>-adrenergici și beta<sub>1</sub>-beta<sub>2</sub>-adrenergici. Acestea au localizare atât sinaptică, cât și în structuri aneurale, cum sunt țesuturile hepatic și adipos.

Receptorii alfa<sub>2</sub>- și beta<sub>2</sub>-adrenergici, denumiți și autoreceptori, au localizare presinaptică și sunt de cel puțin trei ori mai sensibili decât cei alfa<sub>1</sub> și beta<sub>1</sub> postsinaptici.

La rândul lor, receptorii alfa<sub>1</sub>-adrenergici sunt excitatori postsinaptici ai musculaturii netede vasculare și ai celulelor glandulare. Receptorii alfa<sub>2</sub>-adrenergici, predominând în teritoriul presinaptic, au rol inhibitor asupra eliberării de noradrenalină. Activarea lor contribuie atât la producerea inhibiției presinaptice, cât și la deprimarea contractilității intestinale și uterine de natură simpatico-adrenergică. Sensibilitatea alfa-receptorilor adrenergici, fiind mai mare pentru noradrenalină decât pentru adrenalină, explică efectul vasoconstrictor mai puternic al noradrenalinei decât al adrenalinei, prevăzută cu acțiuni bifazice, adesea dilatatoare. Efectele de tip alfa-adrenergic ale noradrenalinei și adrenalinei sunt blocate specific de către ergotamină, fentolamină, fenoxibenzamină, prazosin și iohimbina. În timp ce prazosinul blochează receptorii alfa<sub>1</sub>-adrenergici, iohimbina inhibă receptorii alfa<sub>2</sub>-adrenergici.

La rândul lor, receptorii beta<sub>1</sub>-adrenergici predomină în mușchiul cardiac, celulele adipoase și musculatura netedă intestinală, în timp ce receptorii beta<sub>2</sub>-adrenergici sunt responsabili de dilatația vaselor și bronhiilor, iar pe plan metabolic de glicoliza musculară. Unele organe, cum este cordul, conțin ambele subtipuri de receptori beta-adrenergici, respectiv beta<sub>1</sub>, în mușchiul cardiac, și beta<sub>2</sub>, la nivelul coronarelor. Activarea beta-receptorilor adrenergici este realizată în mai mare măsură de către adrenalină decât de noradrenalină, determinând, în cazul musculaturii netede, reacții inhibitoare. Totuși, la nivelul mușchiului cardiac, unde predomină receptorii beta-adrenergici, noradrenalina exercită efecte inotrope și cronotrope pozitive. Stimularea specifică a receptorilor beta-adrenergici se poate realiza cu ajutorul izoproterenolului. Blocarea beta-receptorilor adrenergici este neselectivă, afectând ambele subtipuri de receptori beta-adrenergici în cazul utilizării de propranolol, pindolol, oxiprenolol, sotalol sau dicloroizoproterenol, și selectivă pentru receptorii beta<sub>1</sub> în cazul blocării cu metoprolol, atenolol, acebutolol sau tolanolol.

Prin intermediul alfa și beta-receptorilor adrenergici cu subtipurile respective, catecolaminele provoacă următoarele acțiuni principale:

— acțiuni excitatoare periferice asupra mușchilor netezi din vasele circulației generale, pielii și mucoaselor, precum și a unor celule glandulare, cum sunt cele din glandele salivare și sudoripare;

— acțiuni inhibitoare periferice asupra musculaturii netede din arborele bronșic, pereții gastro-intestinali și a vaselor sanguine din mușchii scheletici;

— acțiuni excitatoare cardiace responsabile de creșterea forței de contracție și frecvenței cardiace;

— acțiuni metabolice reprezentate de creșterea glicogenolizei hepatice și eliberării de acizi grași din țesutul adipos;

— acțiuni endocrine stimulatorie ale secreției de renină și hormoni hipofizari, precum și modulatorie ale insulinosecreției sau acțiunilor exercitate de hormonii tiroidieni;

— acțiuni centrale de tip activator asupra formațiunii reticulate și a centrilor cardio-respiratori bulbari, dublate de creșterea tonusului cortical și a activității psiho-motorii.

Acțiunile comparative ale administrării intravenoase de adrenalină la om sunt menționate în tabelul XL.

TABELUL XL

Efectele administrării intravenoase de adrenalină și noradrenalină la om  
(după Goodman și Gilman, 1985)

	Adrenalină	Noradrenalină
<i>Efecte cardiace</i>		
Ritm cardiac	+	—
Volum cardiac	++	++
Debit cardiac	+++	0, —
Aritmie	++++	++++
Flux coronar	++	++
<i>Presiune sanguină</i>		
Presiune sistolică	+++	+++
Presiune medie	+	++
Presiune diastolică	+, 0	++
Presiune pulmonară	++	++
<i>Circulație periferică</i>		
Rezistență periferică	—	++
Debit cerebral	+	—
Flux sanguin muscular	+++	0
Flux sanguin cutanat	—	—
Flux sanguin renal	—	—
Flux sanguin splanhnic	+++	0, +
<i>Efecte metabolice</i>		
Consum de O <sub>2</sub>	++	0, +
Glucoză sanguină	+++	0, +
Acid lactic sanguin	+++	0, +
Răspuns eozinopenic	+	0
<i>Efecte nervoase centrale</i>		
Respirație	+	+
Senzații subiective	+	+

Acționând în sens stimulator atât asupra receptorilor alfa-adrenergici, cât și asupra celor beta-adrenergici, efectele fizio-farmacologice ale adrenalinei sunt mai extinse decât ale noradrenalinei, care este prevăzută cu acțiuni predominant alfa-adrenergice. Datorită acestui fapt, adrenalina provoacă creșterea presiunii sanguine urmată de hipotensiune compensatoare, în timp ce noradrenalina este numai hipertensivă. La producerea proprietăților hipertensive ale adrenalinei participă creșterea forței de contracție și frecvenței cardiace, precum și vasoconstricția precapilară și venoasă periferică. Răspunsul presional bifazic se datorește stimulării mai puternice a receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici, vasodilatatori, decât a receptorilor alfa, vasoconstrictori. În cazul noradrenalinei, deși efectele cardiace de tip beta<sub>1</sub>-adrenergic sunt relativ echipotente cu ale adrenalinei, predomină acțiunea vasculară periferică de tip alfa-adrenergic, dublată de o componentă beta-adrenergică slabă. Ca urmare, rezistența vasculară periferică apare crescută atât la nivelul vaselor periferice din piele, mușchi și mucoase, cât și în viscerele abdominale, determinând creșterea presiunii sanguine neînsoțită de hipotensiune. În comparație cu proprietățile cardio-vasculare, celelalte efecte ale noradrenalinei sunt mai slabe.

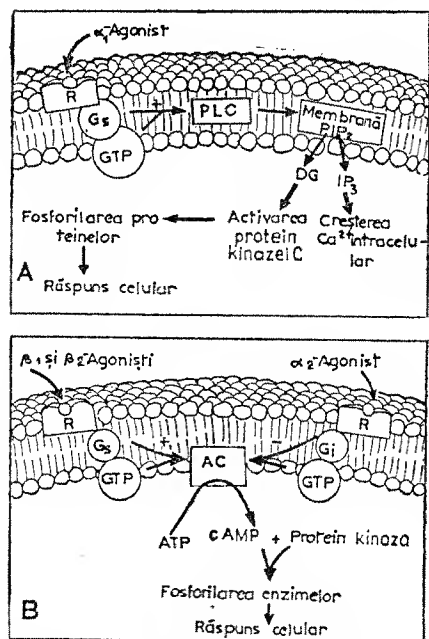


Fig. 558. Efectele moleculare ale agonștilor adrenergici.

Mecanismul de acțiune al adrenalinei și noradrenalinei la nivelul celor două perechi de receptori adrenergici (alfa<sub>1</sub>-alfa<sub>2</sub> și beta<sub>1</sub>-beta<sub>2</sub>) are la bază o suită rapidă de evenimente moleculare, a căror consecință este formarea unui mesager intracelular, ce determină răspunsul celular specific. Acesta a fost denumit mesager secund și este reprezentat de cAMP (3',5'-cAMP) în cazul receptorilor beta-adrenergici. El rezultă din degradarea ATP sub influența adenilat ciclazei membranare activate de mediatorul adrenergic în momentul fixării sale pe receptorul respectiv. În afara cAMP, un al doilea nucleotid, cGMP, este considerat ca un mesager biochimic al mediației chimice adrenergice. cAMP se cuplează cu subunitatea reglatoare a complexului adenilat ciclază-receptor membranar, favorizând activarea enzimei în momentul fixării pe receptor a adrenalinei sau noradrenalinei. Formarea cAMP are drept consecință des-

chiderea canalelor ionice pentru a permite fluxurile rapide și lente de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> și Ca<sup>2+</sup>, producătoare de fenomene electro-chimice membranare de tip depolarizant (excitator) sau hiperpolarizant (inhibitor), necesare cuplării excitatorii cu contracția sau cu secrețiile glandulare. În afara participării la transmiterea sinaptică interneuronă sau neuro-efectoare, nucleotidele ciclice (cAMP și cGMP) induc, prin intermediul protein kinazelor și nucleoproteinelor reglatoare, sinteză de protein-enzime sau hormoni la nivel citoplasmatic (fig. 558). În cazul receptorilor alfa-adrenergici, mesagerul secund este reprezentat de IP<sub>3</sub> eliberator de Ca<sup>2+</sup> intracelular.

### 20.13.2.3. Mediația dopaminergică

În afara calității de precursor imediat al noradrenalinei, dopamina îndeplinește și rol de mediator chimic al unor fibre simpatice periferice și, mai ales, centrale. În acest sens pledează atât histofluorescența specifică, cât și prezența receptorilor dopaminergici în cord, intestin, plămân, rinichi, splină, vasele deferente, vasele mezenterice, nucleii bazali și căile nigro-rubro-striate. Cantități mari de dopamină au fost identificate în plămâni, intestin, rinichi, corpusculul carotidian, splină și îndeosebi la nivelul sistemului extrapiramidal. Ca mediator chimic, dopamina se eliberează în timpul stimulării fibrelor simpatice din diversele țesuturi, printr-un mecanism calciu-dependent similar cu cel al eliberării de adrenalină și noradrenalină. Acțiunea sa periferică se exercită asupra a două tipuri de receptori: D<sub>1</sub> — în teritoriul postsinaptic, și D<sub>2</sub> — presinaptic. Primii au fost denumiți și muscilotropi sau delta<sub>1</sub>, iar ceilalți — neurotropi sau delta<sub>2</sub>. Prin intermediul receptorilor D<sub>1</sub> (delta<sub>1</sub>) postsinaptici, dopamina provoacă efecte miorelaxante generale, mai slabe însă decât ale adrenalinei și noradrenalinei.

La nivelul aparatului cardio-vascular, dopamina se comportă ca un agonist de tip beta<sub>1</sub>-adrenergic, crescând forța de contracție fără să producă tahicardie. Deși presiunea sistolo-diastolică crește moderat, rezistența periferică în teritoriul splanhnic scade, restabilind fluxul sanguin renal, filtrarea glomerulară și excreția sodiului în cazurile de insuficiență a acestora. De aici, utilitatea dopaminei în combaterea șocului cardiogen, traumatic sau hipovolemic. Prin receptorii D<sub>2</sub> presinaptici, dopamina inhibă la nivel ganglionar eliberarea noradrenalinei de către terminațiile simpatice postganglionare. Efectele inhibitoare ganglionare au fost clasificate în cAMP-dependente, de lungă durată, și cAMP-independente, de scurtă durată.

La nivelul căilor dopaminergice centrale s-au descris, de asemenea, două tipuri de receptori: excitatori și inhibitori. Receptorii excitatori sunt situați presinaptic în nucleii bazali, iar cei inhibitori au localizare difuză, cu rol frenator asupra mediației colinergice centrale excitatoare. Stimularea lor de către dopamină contribuie la reglarea activității sistemului locomotor. Deficitul de dopamină din căile nigro- și rubro-striate determină rigiditatea și tremorul parkinsonian. Acestea beneficiază de tratamentul cu l-DOPA, ca precursor al dopaminei.

Mediația dopaminergică pare implicată și în comportamentul psiho-afectiv, prin mecanisme neuro-umorale insuficient cunoscute. Sigur este că unele antipsihotice (haloperidolul) blochează transmiterea dopaminergică centrală.

#### 20.13.2.4. Alte substanțe mediatore

Numeroase alte substanțe (serotonina, histamina, GABA, acidul glutamic, glicina, substanța P, peptidele opioide etc.) își dispută în prezent candidatura la mediația chimică excitatoare și inhibitoare. În afară de acetilcolină și catecolamine, nici una din aceste substanțe biologic active nu satisface toate condițiile mediației chimice (substanța trebuie să existe și să se elibereze de la nivelul terminațiilor presinaptice; prezența enzimelor necesare sintezei în teritoriul presinaptic și inactivării lor în apropierea fantei sinaptice; acțiunea la nivel postsinaptic să apară la doze mici și să fie identică cu a stimulării presinaptice). Dacă rolul de mediator al GABA, acidului glutamic sau substanței P este în prezent admis, histamina și serotonina par să îndeplinească mai mult rol de modulatori ai activității neuronale vegetative decât de mediatori chimici propriu-ziși. Împreună cu polipeptidele vasoactive (plasmakinine, VIP, angiotensină) și prostaglandinele, ele fac parte din categoria factorilor autacoizi sau a hormonilor locali, secretați de sistemul endocrin difuz (APUD). Detalii asupra lor au fost prezentate la capitolul Hormoni locali.

De precizat că distincția clasică între mediatori și hormoni, ca transportori de informații, a început să se estompeze odată cu constatarea că aceeași substanță poate îndeplini roluri diferite de mediator chimic, cotransmițător sau modulator sinaptic, în funcție de particularitățile morfo-chimice ale receptorilor membranari. Dopamina, de exemplu, acționează ca mediator chimic în tubul digestiv și căile nigro-striate, dar devine neurohormon în hipotalamus, unde face oficiul de factor inhibitor al eliberării de prolactină din hipofiza anterioară (Phomer, 1977). În timp ce mediatorii chimici modifică excitabilitatea membranei postsinaptice prin alterarea specifică a conductanței ionice, modulatorii nu pot schimba potențialul electric membranar prin ei înșiși, ci necesită prezența unui neurotransmițător de tip depolarizant (activator) sau hiperpolarizant (inhibitor).

#### 20.13.2.5. Cotransmițători și modulatori vegetativi

Un mare număr de dovezi experimentale pledează în ultimii ani în favoarea transmiterii neuro-umorale duble sau chiar triple. În sprijinul unui asemenea punct de vedere vine mediația chimică, atât adrenergică cât și colinergică, a unor neuroni simpatici, constatăta histo-chimic și microscopoelectronic, pe culturi de celule unice preluate din ganglionul simpatic cervical superior și alte formațiuni simpatico-adrenergice periferice. Recent, s-a demonstrat prezența unui neuropeptid, denumit NPY (neuropeptidul Y), în veziculele sinaptice ale terminațiilor simpatiche, eliberat împreună cu noradrenalina în timpul stimulării acestora. Peptidul NPY

prelungeste în timp efectele vasoconstrictoare ale noradrenalinei. La rândul său, medulosuprarenala conține mari cantități de Met-enkefalină alături de adrenalină. În cazul terminațiilor postganglionare parasimpatice, s-a demonstrat coexistența peptidului VIP (peptidul intestinal vasoactiv) împreună cu acetilcolina. Pe plan funcțional s-a stabilit că VIP eliberat odată cu acetilcolina potențează acțiunile acesteia, contribuind la producerea vasodilatației rezistente la atropină în cazul glandelor salivare. Nu este exclus ca, în afara VIP, să participe și alte substanțe necolinergice, cu rol de cotransmițător, la producerea vasodilatației rezistente la atropină, cum sunt kininele plasmactice sau purinele. Sigură este, deocamdată, participarea cotransmițătorilor peptidergici de tipul celor mai sus menționați. Dovezi pentru o participare purinergică există încă din 1975 atât în cazul transmiterii chimice colinergice, cât și al celei adrenergice. Mai mulți autori au arătat că ATP este depozitat și eliberat din butonii sinaptici împreună cu acetilcolina în timpul stimulării nervilor colinergici.

Atât ATP, cât și produsul său de inactivare, adenzina, inhibând intrarea calciului prin canalele membranare voltaj-dependente, reduc eliberarea acetilcolinei de la nivelul butonului sinaptic și limitează în timp efectele postsinaptice ale acesteia.

La rândul lor, terminațiile simpatiche eliberează, de asemenea, derivați purinici (ATP și adenzină) alături de noradrenalină, la nivelul sinapselor neuro-efectoare. Fiind cotransmițători, aceștia îndeplinesc fie rol modulator asupra descărcărilor presinaptice de noradrenalină, fie de factori energogeni necesari sintezei, acumulării și menținerii mediatorului în interiorul butonilor terminali sub formă de granule sau vezicule sinaptice. Neuromodularea purinergică a mediației adrenergice este ilustrată în fig. 559.

În teritoriul presinaptic, adenzina inhibă prin intermediul receptorilor purinergici  $P_1$  eliberarea noradrenalinei, împreună cu receptorii alfa<sub>2</sub>-adrenergici, iar în teritoriul postsinaptic, aceasta acționează în sens activator prin receptorii purinergici  $P_2$ , potențând efectele alfa<sub>1</sub>-adrenergice.

#### 20.13.2.6. Fibre vegetative non-adrenergice și non-colinergice

Aceste fibre au fost puse în evidență la nivelul plexurilor enterice, al coronarelor, căilor urinare și respiratorii, cu ajutorul metodelor histo-fluorescente și electro-fiziologice moderne. Microscopoelectronic, acestea

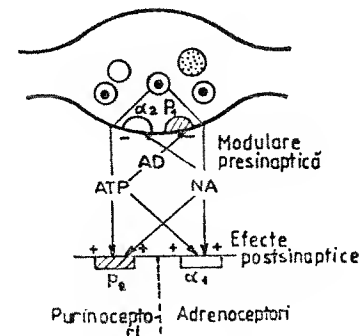


Fig. 559. Modularea purinergică a mediației chimice simpatico-adrenergice.

conțin vezicule opace, mari, quinacrin-pozitive, de 1 000—1 200 Å, la nivelul butonilor sinaptici. Ele au fost denumite de Burnstock (1979) fibre purinergice, întrucât folosesc ca mediatori chimici ATP și, mai ales, produsul de degradare a acestuia — adenzina. Ca derivați purinici, aceștia îndeplinesc toate cele cinci criterii ale mediației chimice (sinteză și depunere în terminațiile nervoase, eliberare în timpul stimulării, mima-rea răspunsului postsinaptic de către substanța injectată, prezența enzimelor care inactivează emițătorul și influențarea prin droguri a răspunsului determinat fie de excitarea nervoasă, fie de substanțele respective). Acțiunea ATP și a adenzinei se exercită asupra a două tipuri de receptori specifici,  $P_1$  și  $P_2$ , atât în teritoriul postsinaptic, cât și presinaptic, ca entități distincte sau alături de receptori adrenergici și colinergici. Blocarea acestora poate fi realizată cu metilxantine de tipul teofilinei, eufilinei și cafeinei, în cazul receptorilor  $P_1$ , sau cu chinidină, fentolamină și alte imidazoline, în cazul receptorilor de tipul  $P_2$ . Ambele răspunsuri sunt potențate de către dipiridamol, prin mecanismul inhibării procesului de captare (*uptake*) a adenzinei.

Ca și în cazul mediatorilor chimici clasici, derivații purinici par a îndeplini la nivelul diverselor teritorii sinaptice rol dublu, atât de mediatori, cât și de cotransmițători, cu acțiune modulatorie asupra fenomenelor electro-chimice neuro-efectoare. Pe plan funcțional, s-a stabilit că adenzina deprimă manifestările electrice membranare prin creșterea conductanței la  $K^+$ . Ca modulator al mediației chimice simpatico-parasimpatice, adenzina, rezultată din degradarea rapidă a ATP, inhibă eliberarea indusă neurogen de noradrenalină și acetilcolină.

### 20.13.3. FUNCȚIILE SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Funcțiile sistemului nervos vegetativ sunt de autoreglare și coordonare reflexă a activității organelor efectoare contractile și secretoare, în vederea menținerii în limite normale a constantelor biologice și adaptării organismului la condițiile variabile impuse de mediul extern sau intern.

Contrar mușchiului striat, ca principală structură somatică care declanșează contracții musculare reflexe sau voluntare și care degenerază, devenind incapabil de contracție după denervare, musculatura netedă a organelor efectoare ale sistemului nervos vegetativ își continuă activitatea bazală după suprimarea inervației extrinseci, datorită plexurilor mienterice viscerele prevăzute cu automatism propriu. Deși activitatea de fond persistă, reacțiile de adaptare la condițiile impuse de mediul ambiant, exprimate prin fenomene de predominanță simpatică sau parasimpatică, devin deficitare sau chiar imposibile. De exemplu, accelerarea bătăilor cardiace, creșterea glicemiei și a fluxului sanguin la nivelul musculaturii striate, caracteristice reacțiilor de apărare și adaptare, nu mai apar la animalul simpatectomizat. Diferite alte forme de suprasolicitare, începând cu efortul fizic și sfârșind cu stresul psiho-emoțional, evidențiază, de asemenea, incapacitatea organismului de a reacționa normal. Cele două componente eferente ale sistemului nervos organo-vegetativ, deși provin din

teritorii diferite ale axului cerebro-spinal, asigură inervația dublă și antagonistă a majorității viscerelor, în vederea autoreglării activității lor contractile sau secretorii și întreținerii echilibrului dinamic al funcțiilor respective.

În general, efectele stimulării simpatice sunt de sens opus celor produse de excitarea parasimpaticului. Dacă una din componente exercită prin veriga chimică mediatore acțiuni inhibitoare asupra unui organ oarecare, cealaltă componentă provoacă răspunsuri inverse din partea organului interesat. Acolo unde mediatorul adrenergic este stimulator, cel colinergic acționează în sens inhibitor, și invers. Regula nu are valoare absolută, întrucât antagonismul simpatic-parasimpatic nu este în unele cazuri adevărat, ci devine interstimulant sau se transformă în veritabil sinergism. Este cazul atât al mediației colinergice ganglionare simpatice, ca modalitate de declanșare a verigii adrenergice postganglionare, cât și cel al inervației simpatice a glandelor sudoripare, care acționează prin intermediul acetilcolinei. În plus, câteva teritorii efectoare având numai inervație simpatică (membrană nictitantă, vasele cutanate și musculare) sau parasimpatică (insulele Langerhans) își modifică activitatea în funcție de tonusul centrilor respectivi. Printr-un astfel de mecanism se realizează reacțiile vasomotorii periferice de origine centrală, producătoare de paloare sau roșeață a tegumentelor, de tipul eritemului pudic, precum și dereglarea neuro-reflexă centrală a secreției de insulină, produsă de fenomenele de predominanță vagală.

Răspunsurile organelor efectoare la stimularea nervilor simpatico-adrenergici și parasimpatici (colinergici) sunt rezumate în tabelul XLI.

TABELUL XLI

Răspunsul organelor efectoare la impulsurile nervoase vegetative

Organele efectoare	Impulsuri adrenergice		Impulsuri colinergice
	Tip de receptor	Răspunsuri	Răspunsuri
1	2	3	4
Ochi			
Mușchi radial, iris	$\alpha_1$	Contracție (midriază) ++	—
Sfincter irian		—	Contracție (mioză) +++
Mușchi ciliari	$\beta$	Relaxare pentru vederea la distanță +	Contracție pentru vederea de aproape +++
Cord			
Nod sino-atrial	$\beta_1$	Creșterea frecvenței cardiace ++	Scăderea frecvenței cardiace; oprire vagală +++

TABELUL XLI (continuare)

1	2	3	4
Atrii	$\beta_1$	Creșterea contractilității și a vitezei de conducere ++	Scăderea contractilității (de obicei) și creșterea vitezei de conducere ++
Nod atrio-ventricular	$\beta_1$	Creșterea automatismului și a vitezei de conducere ++	Scăderea vitezei de conducere; bloc atrio-ventricular +++
Sistem His-Purkinje	$\beta_1$	Creșterea automatismului și a vitezei de conducere +++	Efect scăzut
Ventricule	$\beta_2$	Creșterea contractilității, a vitezei de conducere, a automatismului și a ritmului <i>pacemaker</i> -ilor idioventriculari +++	Ușoară scădere în contractilitate (după unii autori)
Arteriole Coronare	$\alpha, \beta_2$	Constricție +; dilatare ++	Dilatare ±
Piele și mucoase	$\alpha$	Constricție +++	Dilatare
Mușchi scheletici	$\alpha, \beta_2$	Constricție ++; dilatare ++	Dilatare +
Cerebrale	$\alpha$	Constricție (ușoară)	Dilatare
Pulmonare	$\alpha, \beta_2$	Constricție +; dilatare	Dilatare
Viscere abdominale; renale	$\alpha_1, \beta_2$	Constricție +++;	—
Glande salivare	$\alpha$	dilatare +	Dilatare ++
Vene (sistemice)	$\alpha_1, \beta_2$	Constricție ++; dilatare ++	—
Pământ	$\beta_2$	Relaxare +	Constricție ++
Mușchi bronșici	$\alpha_1$	Inhibiție	Stimulare +++
Glande bronșice			
Stomac			
Motilitate și tonus	$\alpha_2, \beta_2$	Scădere (de obicei) +	Creștere +++
Sfinctere	$\alpha$	Constricție (de obicei) +	Relaxare (de obicei) +
Secreție		Inhibiție (?)	Stimulare +++
Intestin	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$		
Motilitate și tonus		Scădere +	Creștere +++
Sfinctere		Constricție (de obicei) +	Relaxare (de obicei) +
Secreție		Inhibiție (?)	Stimulare ++
Veziculă biliară și căi biliare	$\beta_2$	Relaxare +	Constricție +
Rinichi	$\beta_2$	Secreție de renină ++	—

TABELUL XLI (continuare)

1	2	3	4
Vezică urinară	$\beta$	Relaxare (de obicei) +	Constricție +++
Detrusor	$\alpha$	Constricție ++	Relaxare ++
Trigon și sfincter			
Ureter	$\alpha$	Creștere (de obicei)	Creștere (?)
Motilitate și tonus			
Uter	$\alpha, \beta_2$	Gravid: constricție ( $\alpha$ ) +	Variabil
		Negravid: relaxare ( $\beta_2$ )	
Organe genitale masculine	$\alpha$	Ejaculare +++	Erecție +++
Piele	$\alpha$	Constricție ++	—
Mușchi piloerectori	$\alpha$	Secreție localizată +	Secreție generalizată +++
Glande sudoripare			
Capsulă splenică	$\alpha, \beta_2$	Constricție +++;	—
		relaxare +	
Medulosuprarenală	—	—	Secreție de adrenalină și noradrenalină
Ficat	$\alpha, \beta_2$	Glicogenoliză, gluconeogeneză +++	Sinteză de glicogen +
Pancreas	$\alpha$	Secreție scăzută +	Secreție ++
Acini	$\alpha_2$	Secreție scăzută +++	—
Insule (celule)	$\beta_2$	Secreție crescută +	—
Cellule adipoase	$\alpha, \beta_1$	Lipoliză +++	—
Glande salivare	$\alpha_1$	Secreție de apă și potasiu +	Secreție de apă și potasiu +++
	$\beta$	Secreție de amilază +	
Glande lacrimale	—	—	Secreție +++
Glande nazo-faringiene	—	—	Secreție ++
Glandă pineală	$\beta$	Sinteză de melatonină	—
Hipofiză posterioară	$\beta_1$	Secreție de ADH	—

Din tabel reiese că stimularea colinergică determină la nivelul unor organe efecte inhibitoare, iar, din partea altora, răspunsuri excitatoare. La fel, simpaticul adrenergic apare uneori stimulator, alteori inhibitor. Sensul reacțiilor vegetative simpatico-parasimpatice este imprimat atât



de mediatorii chimici eliberați și receptorii membranari asupra cărora aceștia acționează, cât și de particularitățile fizico-chimice și metabolice ale celulelor efectoare din teritoriul respectiv.

În paragraful anterior s-a arătat că efectele de un tip sau altul ale stimulării simpatico-parasimpatice au la bază procese neuro-umorale complexe, de eliberare fie a acetilcolinei, fie a catecolaminelor ca primi mesageri, dublate de acțiunea lor asupra organelor efectoare prin intermediul receptorilor membranari colinergici și adrenergici. Aceștia imprimă, în ultimă instanță, sensul răspunsurilor induse de stimularea simpatică și parasimpatică la nivelul diverselor țesuturi și organe.

În timp ce sistemul nervos simpatic intensifică activitatea organelor implicate în reacțiile catabolice eliberatoare de energie de tip ergotrop, parasimpaticul activează funcțiile viscerelor participante la procesele anabolice de refacere și restabilire a echilibrului, de tip trofotrop (Hess, 1925). Asupra inimii, de exemplu, simpaticul acționează în sens excitator, intensificând toate funcțiile mușchiului cardiac (forță de contracție, frecvență, conducere) prin mecanism beta-adrenergic, pentru a crește aportul de sânge și substanțe nutritive în teritoriul suprasolicitat. Prin același mecanism stimularea nervilor simpatici ai inimii provoacă dilatația coronarelor, în vederea asigurării unui flux sanguin adecvat nevoilor nutritive crescute ale cordului în stare de hiperactivitate. Concomitent, activarea adreno-simpatică dilată musculatura bronșică, pentru a ușura schimburile de gaze dintre organism și mediu. Efectele inverse ale excitației simpaticului toracic asupra inimii și căilor respiratorii nu au încă o explicație satisfăcătoare. Ele țin, desigur, de proprietățile morfo-chimice ale musculaturii celor două teritorii efectoare.

Fiind organe dublu innervate, atât cordul, cât și căile respiratorii inferioare prezintă reacții de sens opus în cazul stimulării parasimpatice. Predomnanța vagală se însoțește de deprimarea activității ritmice a inimii și de bronhoconstricție. Oprirea cordului produsă de excitarea electrică a vagului este însă de scurtă durată, datorită fenomenului de scăpare ventriculară (*escape*), care face ca mușchiul cardiac să-și reia activitatea contractilă în plină stimulare vagală. Natura sa pare a fi adrenergică, deoarece nu mai apare la animalul cu cordul spoliat de catecolamine, prin rezerpină. În timp ce vagul influențează indirect circulația, prin acțiunea sa cardioinhibitoare, simpaticul joacă un rol hotărâtor în menținerea tonusului vascular general. Prezența fibrelor simpatiche vasoconstrictoare atât la nivelul arterelor mici și mijlocii, cât și în sectorul venos al arborelui vascular asigură adaptarea circulației la nevoile locale și generale ale organismului, în funcție de tonusul centrilor vasomotori și de conținutul în cataboliți acizi ai sângelui. Ori de câte ori presiunea sistemică are tendință la scădere, se produc reacții neuro-reflexe compensatoare, cu participarea predominantă a nervilor simpatico-adrenergici. Acțiunea locală vasoconstrictoare a noradrenalinei eliberate este potențată de lansarea concomitentă în circulație a adrenalinei din glanda medulosuprarenală, sub influența impulsurilor sosite de la centrul vasomotor pe calea marelui splanhnic.

În afara acțiunii simpaticomimetice bine cunoscute, adrenalina provoacă efecte hiperglicemizante, atât directe, rezultate din intensificarea glicogenolizei hepatice, cât și indirecte, prin intermediul complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, eliberator de ACTH și glucocorticoizi. Stimulând indirect secreția de hormoni glucocorticoizi, adrenalina circulă intensificând fenomenul de gluconeogeneză, în vederea refacerii substratului metabolic necesar combustibililor tisulare. Activarea complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal de către adrenalină constituie, de altfel, una din modalitățile principale de antrenare a verigii neuro-endocrino-metabolice la reacțiile ergotrope, nespecifice, de apărare, încadrate de Selye (1946) în sindromul general de adaptare.

Contrar sistemului adreno-simpatic, care acționează în sens catabolizant și consumptiv, parasimpaticul intervine în sens invers, anabolizant. Efectele de tip anabolic și trofotrop ale stimulării parasimpatice sunt mai evidente în teritoriul subdiafragmatic și îndeosebi la nivelul tractului digestiv. La acest nivel, simpaticul este inhibitor și parasimpaticul devine stimulator. În timp ce motilitatea și secrețiile gastro-intestinale sunt activate, respirația și ritmul cardiac scad. La nivelul ficatului, parasimpaticul determină glicogenopexie. Vagotonia din timpul digestiei și somnului favorizează astfel procesele de asimilare și refacere a rezervelor energetice.

Organele excretore (vezică, uretere) își intensifică, de asemenea, motilitatea sub influența excitației parasimpatice. Uterul reacționează variabil, după cum este în stare de graviditate sau vacuitate și, bineînțeles, în funcție de stadiile ciclului estral.

Glandele sudoripare, splina și membrana nictitantă, deși au numai inervație simpatică, reacționează prin contracție atât la substanțele adrenergice, cât și la cele colinergice. La rândul său, pupila se dilată sub influența simpaticului și se micșorează în timpul excitației parasimpatice.

Din exemplele date, rezultă că activitatea multora din organele prevăzute cu funcții vegetative este sub influența modulatorie a inervației simpatico-parasimpatice. Rolul nervilor vegetativi este, deci, hotărâtor și indispensabil nu atât în declanșarea răspunsului, ca în cazul inervației motorii somatice, cât mai ales în reglarea, coordonarea și adaptarea activității organelor efectoare prevăzute cu funcții vegetative la nevoile de moment ale individului. În modul acesta, componenta vegetativă a sistemului nervos asigură răspunsurile neuro-umorale și endocrino-metabolice adecvate necesităților, permițând organismului să se adapteze la noile condiții și să se comporte ca un tot unitar. Prin același mecanism al reacțiilor neuro-endocrino-metabolice de reglare și control se realizează autoreglarea circulației, respirației, digestiei, excreției, temperaturii corporale și a diverselor metabolisme, asigurând stabilitatea mediului intern, semnalată inițial de Cl. Bernard (1878) și denumită ulterior homeostazie (Cannon, 1932). La baza proceselor homeostazice stau fenomene adaptative de predominanță simpatică sau parasimpatică, produse prin stimularea neuro-reflexă a structurilor vegetative centrale, care — după cum se știe — scapă total sau parțial controlului conștient al scoarței cerebrale.

Este cazul reflexelor somato-vegetative: respirator, vasomotor, pupilar, salivar, faringian, vezical, genital etc.

Reacțiile neuro-vegetative compensatoare de autoreglare și control al funcțiilor de întreținere ale organismului sunt precedate de procese complexe de integrare și prelucrare a informațiilor sosite pe căile aferente la nivelul centrilor organo-vegetativi din axul cerebro-spinal. În afara rolului său efector, sistemul nervos vegetativ îndeplinește, astfel, un important rol integrativ la nivel central, care va fi discutat în continuare.

#### 20.13.3.1. Rolul integrativ al sistemului nervos vegetativ

Sistemul nervos vegetativ coordonează și adaptează pe cale nervoasă și umorală activitatea tuturor organelor implicate în menținerea echilibrului dinamice ale funcțiilor vitale. Dacă la periferie căile, locul și modul de acțiune al structurilor nervoase vegetative sunt relativ distincte, la nivelul intranevraxial au loc fenomene de implicare somato-vegetativă de o complexitate deosebită. Cercetările histo-chimice și electro-fiziologice efectuate în ultimele decenii au precizat că elementele vegetative din formațiunea reticulată (FR) a trunchiului cerebral, diencefal, rinencefal și scoarta cerebrală se găsesc morfologic și funcțional în strânsă legătură cu structurile somatice, realizând integrarea complexă a funcțiilor organo-vegetative cu cele ale vieții de relație.

În prezent, dispunem de un volum impresionant de date analitice, referitoare atât la reprezentarea vegetativă nevraxială, cât și la distribuția mediației chimice colinergice și adrenergice centrale. Mediația colinergică reprezintă, după Laget (1970), aproximativ 80% în talamus și nucleul caudat, 75% în cerebel, 35% în trunchiul cerebral și 30% în neocortex. La rândul său, mediația adrenergică predomină la nivelul formațiunii reticulate mezencefalo-diencefalice, iar cea serotoninergică în hipotalamus și rinencefal. Prin procese enzimo-chimice insuficient cunoscute, structurile vegetative cerebro-spinale au capacitatea de a integra și prelucra informațiile primite atât pe calea sensibilității specifice talamo-corticale, cât și prin intermediul aferențelor nespecifice ale formațiunii reticulate (FR), în vederea elaborării reacțiilor compensatorii, de adaptare a funcțiilor somato-vegetative la condițiile impuse de mediul extern sau intern.

Componenta vegetativă centrală este reprezentată de centrul și căile nervoase simpatice și parasimpatice, existente de-a lungul întregului nevrax, de la scoarta cerebrală și până la măduva sacrată. După Hermann și Cier (1970), centrul nervos vegetativ sunt de două feluri: de comandă și de integrare. Primii sunt localizați în măduvă, bulb și mezencefal, iar ceilalți în FR, hipotalamus, talamus și scoarta cerebrală. Ei realizează trei modalități de integrare, al căror scop comun este de a armoniza funcțiile vitale și a asigura echilibrul fizice, chimice indispensabile homeostaziei.

Integrarea vegetativă propriu-zisă se realizează cu participare exclusivă simpatico-parasimpatică prin mecanismul antagonismului intersti-

mulant, descris altădată de Danielopolu (1954). Tipic din acest punct de vedere este cazul autoreglării presiunii sanguine.

Cea de a doua formă de integrare este integrarea somato-vegetativă realizată prin interpătrunderea uneia sau a mai multora din funcțiile vegetative cu manifestări ale vieții de relație. Această formă apare cu atât mai complexă, cu cât structurile nervoase care o realizează sunt mai diferențiate, atingând cel mai înalt grad la nivelul scoartei cerebrale, locul proceselor de înaltă diferențiere și integrare.

Prezența centrilor vegetativi în imediata vecinătate a ariilor somatice și asociative corticale asigură apariția reacțiilor reflexe vegetative necesare pregătirii și desfășurării în limite normale a diferitelor forme de activitate cerebrală. Prin acest mecanism, contracția musculaturii striate, de pildă, ca manifestare somatică, se însoțește de vasodilatație locală și aport sanguin crescut, chiar de la începutul activității contractile a mușchilor. Tulburările vasomotorii asociate hemiplegiei de origine corticală sunt, de altfel, clasice, iar modificările pupulare și lăcrimarea din timpul stimulării zonei motorii a mușchilor extrinseci ai ochiului sunt bine cunoscute.

După Guyton (1966), atât cortexul motor, cât și cel premotor ar elabora, în urma integrării și prelucrării aferențelor senzoriale specifice și nespecifice sosite la scoartă, nu numai răspunsuri somatice, ci și vegetative. Excitarea electrică a girusului sigmoid anterior, de exemplu, provoacă efecte presoare și tahicardie de natură adreno-simpatică, în timp ce stimularea circumvoluției suprasilviene produce vasodilatație, hipotensiune, apnee și intensificarea motilității intestinale pe cale parasimpatică.

Numeroase alte arii corticale participă la procesele de integrare superioară somato-vegetativă, caracteristice scoartei cerebrale. În ariile 6, 8 și 9 ale cortexului premotor, au fost puse în evidență grupe de celule nervoase vegetative implicate în reglarea digestiei, sudăției și secreției urinare, a căror scoatere din funcțiune determină accelerarea tranzitului intestinal, hiperhidroză și tulburări de micțiune. La rândul său, contracția detrusorului și relaxarea sfincterelor este sub controlul centrilor vezicali din lobul paracentral. Un centru stimulator al contracțiilor uterine a fost găsit în partea internă a cortexului motor. Efecte inverse, de inhibare a activității sexuale, se obțin prin excitarea lobului piriform din rinencefal. Împreună cu nucleii amigdalieni, acesta reglează activitatea organelor sexuale și comportamentul alimentar. În timp ce ablația lobului piriform determină hipersexualitate, stimularea amigdalei atrage după sine ingestie de alimente, asemănătoare cu cea produsă de excitarea lobilor olfactivi.

Aceste câteva exemple demonstrează că ariile vegetative corticale sunt implicate profund în integrarea și coordonarea diferitelor forme de activitate somato-vegetativă.

Controlul cortical al funcțiilor vegetative și psiho-emoționale se exercită însă prin intermediul centrilor organo-vegetativi diencefalo-mezen-

cefalici și bulbo-medulari. Locul de primă importanță din acest punct de vedere revine hipotalamusului. Ca principal centru subcortical de integrare vegetativă, hipotalamusul primește informații din întreg organismul, care determină, după caz, fie răspunsuri somato-vegetative motorii sau psiho-afective, fie diferite reacții neuro-endocrine, cu participarea obligatorie a hipotalamusului antero-median, ca loc de formare a factorilor eliberatori ai celor șapte hormoni adenohipofizari.

Interrelațiile neuro-endocrine constituie cea de a treia formă de integrare vegetativă. Majoritatea aferențelor senzoriale specifice și nespecifice influențează (prin intermediul FR și al complexului hipotalamo-hipofizar) secreția glandei hipofize, prin mecanismul activării sau inhibării factorilor de eliberare a tropilor hipofizari, cu răspunsul funcțional corespunzător la nivelul glandelor și organelor-țintă. La rândul lor, produșii de secreție ai principalelor glande endocrine controlează activitatea secretorie a hipofizei, prin același mecanism al afectării *releasing*-factorilor de origine hipotalamică, în vederea restabilirii echilibrului. Tipic este cazul ACTH, stimulator al secreției de glucocorticoizi, a cărui lansare în circulație este inhibată de excesul de cortizon sau hidro cortizon circulant, ca urmare a blocării factorului eliberator respectiv din hipotalamus.

Fenomene similare de autoreglare a tropilor hipofizari, cu participarea produșilor de secreție ai glandelor-țintă, pe de o parte, și a factorilor eliberatori hipotalamici, pe de alta, au fost descrise pentru toți hormonii hipofizei anterioare.

Revenind la reacțiile somato-vegetative de natură hipotalamică, este de subliniat că, în timp ce ajustările vasomotorii, sudorale și hidroelectrolitice din termoreglare se realizează pe cale vegetativă simpatico-parasimpatică, frisonul termic este o manifestare pur somatică. La rândul său, comportamentul alimentar controlat de centrul foamei din hipotalamusul lateral antrenează, de asemenea, ambele sectoare ale sistemului nervos. În strânsă conexiune morfo-funcțională cu nucleii simpatici din hipotalamusul posterior se găsesc centrul ergotropi vasoconstrictori, cardioacceleratori și termogenetici. Excitarea lor directă sau reflexă declanșează o gamă variată de fenomene de predominanță simpatică, reprezentate de tahicardie, hipertensiune, midriază și hiperglicemie, însoțite de reacții motorii și afective de agresivitate. Fenomene similare produc descărcările brutale de adrenalină, care, străbătând cu ușurință bariera hemato-encefalică numai la nivelul hipotalamusului posterior, provoacă stimularea FR diencefalice ascendente, din care acesta face parte și, prin intermediul ei, activarea scoarței cerebrale.

Hipotalamusul anterior este, din contră, sediul centrilor trofotropi de natură parasimpatică, prevăzuți cu proprietăți vasodilatatoare termolitice și neurosecretore. Excitarea osmoreceptorilor Verney, din imediată vecinătate a nucleului supraoptic, de către presiunea osmotică crescută a plasmii sanguine determină, pe plan somatic, actul comportamental adecvat procurării și ingestiei de apă, iar, pe plan vegetativ, hipersecre-

ția de hormon antidiuretic în hipotalamusul anterior, care este depozitat doar în retrohipofiză, în vederea lansării în circulație, la nevoie, și restabilirii echilibrului osmotic prin antidiureză. Acesta este un alt exemplu de integrare și activitate somato-vegetativă și endocrină conjunctă, realizată cu participarea obligatorie a hipotalamusului.

Strâns legată morfologic și funcțional de hipotalamus este FR a trunchiului cerebral, al cărei rol integrativ este, de asemenea, bine cunoscut. Prezența centrilor organo-vegetativi în feutrajul polineuronal al căilor nespecifice aferente și eferente reticulare asigură condiții optime de integrare a informațiilor sosite pe cale nervoasă sau umorală, în vederea elaborării reacțiilor comportamentale și vegetative corespunzătoare.

De menționat că, cu cât coborâm spre bulb și măduvă, cu atât rolul de integrare și control neuro-reflex al funcțiilor somato-vegetative este mai limitat. Dacă la nivelul mezencefalic componenta somatică este încă suficient de pronunțată, în cazul reflexelor oculocefalogire, reglarea circulației cu ajutorul centrilor vasomotori bulbari se realizează prin mecanisme neuro-reflexe exclusiv vegetative.

Homeostazia circulatorie este, de exemplu, după cum se știe, consecința reacțiilor reflexe neuro-umorale compensatoare, determinate de variațiile în plus sau în minus ale presiunii și gazelor sanguine. Detectarea acestor variații se face prin zonele reflexogene sino-carotidiană și endo-cardio-aortică, ale căror elemente sensibile la modificările presionale și de compoziție a sângelui fac oficiul de traductor al semnalelor preso- și chemoreceptoare în influx nervos. În condiții normale, atât hipo-, cât și hipertensiunea de la nivelul zonelor reflexogene provoacă reacții reflexe de sens invers, în vederea restabilirii echilibrului tensional. Modificând frecvența cardiacă și tonusul vascular, aceste reacții afectează ambii factori implicați în menținerea și adaptarea presiunii sanguine la necesități. Ori de câte ori presiunea cu care sângele circulă prin vasele mari are tendință la scădere, se produc fenomene de predominanță simpatică, reprezentate de tahicardie și vasoconstricție care, crescând debitul cardiac și rezistența periferică, corectează prompt tulburarea circulatorie. Prin acest mecanism neuro-reflex, se evită scăderea presiunii sanguine în timpul trecerii de la clino- la ortostatism, precum și prăbușirile brutale de tensiune în cazul hemoragiilor mici și mijlocii. Dacă, din contră, presiunea cu care sângele ajunge la nivelul zonelor reflexogene depășește valorile normale, apar reacții reflexe de natură parasimpatică, de tip cardioinhibitor și vasodilatator. În modul acesta, presiunea reglează presiunea, așa cum spunea Morat, prin mecanismul conexiunii inverse, al reacțiilor de *feed-back*, iar creșterile din timpul efortului fizic, emoțiilor și supra-solicitărilor neuro-psihice sunt reduse la minimum.

Acestea sunt doar câteva din exemplele ce se pot da, privind rolul integrativ al sistemului nervos vegetativ. Celelalte aspecte ale autoreglării și adaptării funcțiilor vegetative la solicitările din afara și din interiorul organismului, prin mecanisme neuro-reflexe centrale, au fost prezentate la capitolele consacrate reglărilor neuro-umorale ale marilor funcții.

## 20.14. MODALITĂȚI DE FUNCȚIONARE A SISTEMULUI NERVOS

Cei aproximativ  $10^{12}$  neuroni, ca unități structurale, genetice și funcționale ale țesutului nervos, dublați de un număr aproximativ de 10 ori mai mare de celule gliale, sunt prevăzuți cu capacitatea de recepție, conducere, stocare, integrare și prelucrare de informații, în vederea elaborării de reacții reflexe somato-vegetative, somatice voluntare, comportamentale sau ideative. Dispuși sub formă de rețele, circuite sau agregate neuronale, ei intră în construcția căilor aferente senzitivo-senzoriale, a centrilor nervoși și a căilor eferente somatice și vegetative.

La baza funcțiilor diferențiate ale acestora stau particularitățile morfo-funcționale și neuro-chimice menționate în capitolul consacrat noțiunilor de fiziologie neuronală. Ele asigură transmiterea unidirecțională a informațiilor specifice preluate de la nivelul organelor de simț, suprafeței corporale, viscerelor, zonelor reflexogene sau altor teritorii receptoare la centrul de integrare și răspuns reflex sau voluntar. Stimularea zonelor receptoare poate determina o reacție imediată sau întârziată, ca urmare a stocării informației respective, pentru o durată variabilă, la nivelul centrilor nervoși, până la eliberarea răspunsului. Releele sinaptice impun nu numai sensul unic al semnalelor în sistemul nervos, ci realizează și prelucrarea și modularea lor, facilitând sau inhibând transmiterea informației de la un neuron la altul. Răspunsul elaborat de către centrul nervoș somatici sau vegetativi ajunge la organele efectoare pe cale nervoasă somato-vegetativă, determinând fie contracția musculaturii scheletice sau netede, fie secreția unor glande exocrine sau endocrine. Cea mai simplă formă de activitate nervoasă este actul reflex.

### 20.14.1. ACTIVITATEA REFLEXĂ

Activitatea reflexă poate fi definită ca răspunsul specific involuntar la un stimul senzitivo-senzorial adecvat. Ea are la bază acte reflexe elementare, reprezentate în majoritatea cazurilor de o contracție musculară sau secreție glandulară. Actul reflex constă în transformarea unui stimul senzitivo-senzorial specific într-o reacție efectoare motorie sau secretorie, fără participare conștientă. Conștiența la act doar de producerea reflexului.

Reacțiile reflexe pot fi înnăscute sau dobândite, prin condiționare. Reflexele înnăscute sunt caracteristice speciei și invariabile. Ele pot fi simple (monosinaptice, flexie, extensie etc.) sau complexe (polisinaptice, segmentare, intersegmentare etc.).

După tipul receptorilor implicați în declanșarea reacției, reflexele se împart în exteroceptive (tactile, termice, dureroase, vizuale, auditive etc.), proprioceptive (miotatice, osteo-tendinoase) sau interoceptive (baroreceptoare, respiratorii, gastro-intestinale etc.).

Reflexele condiționate se realizează prin asocierea unui stimul absolut (fundamental) cu un stimul indiferent. După un număr de asocieri, stimulul indiferent (condiționat) determină același răspuns reflex ca și

excitantul absolut (necondiționat), datorită conexiunii temporare realizate între focarele de excitație ale celor două căi aferente. Producerea reflexelor condiționate necesită participarea etajelor superioare ale sistemului nervos central și, mai ales, a scoarței cerebrale.

Ansamblul neuronal implicat în realizarea unui act reflex poartă numele de arc reflex. Acesta leagă receptorul de efector prin intermediul centrilor reflexi.

#### 20.14.1.1. Arcul reflex

Arcul reflex elementar este format din următoarele cinci elemente componente:

- receptorul specific diferențiat sau simpla terminație nervoasă liberă;
- unul sau mai mulți neuroni senzitivi ai căii aferente;
- centrul reflex intra- sau extranevraxial;
- calea eferentă somatică sau vegetativă;
- organul efector muscular sau secretor.

Ca și actul reflex, arc reflex este înnăscut, necesitând prezența și integritatea tuturor elementelor sale constitutive.

Cel mai simplu arc reflex este format din doi neuroni, unul senzitiv (aferent), cu corpul celular în ganglionul spinal, și altul motor (eferent), cu sediul în coarnele anterioare ale măduvei spinării. Este cazul reflexelor monosinaptice sau miotatice (fig. 560). Majoritatea actelor reflexe se realizează cu participarea mai multor neuroni intercalari, prezentând o latență direct proporțională cu numărul acestora. Acestea sunt reflexele polisinpactice, ale căror conexiuni interneuronale fac posibile reacțiile necesare adaptării la mediu.

Spre deosebire de arc reflex monosinaptic sau polisinpactic somatic, arc reflex vegetativ prezintă și un neuron ganglionar pe traiectul căii eferente. Acesta fragmentează calea eferentă în două segmente, unul preganglionar și altul postganglionar. La nivelul sinapsei ganglionare are loc modularea impulsului eferent vegetativ și concentrarea sau dispersia mesajului nervos, după cum aceasta se găsește în apropiere sau la distanță de organul efector. În general, articulația sinaptică între primul și cel de-al doilea neuron al căii eferente vegetative are loc în imediata vecinătate a teritoriului efector, în cazul căii parasimpatice, și la distanță de acesta, în cazul eferențelor simpatice. De aici, efectele mai difuze ale descărcărilor reflexe simpatice decât ale celor parasimpatice.

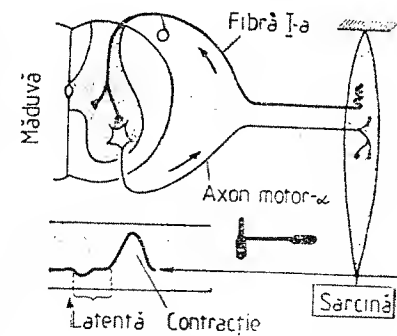


Fig. 560. Reflexul monosinaptic.

Intensitatea și durata lor depind de excitant și de reactivitatea elementelor constitutive ale arcului reflex.

*Receptorii* sunt celule diferențiate pentru detectarea și recepționarea variațiilor energetice din interiorul sau din afara organismului, cu rol de impuls nervos. De regulă, ei sunt sensibili la o singură formă de energie, pe care o transformă în impuls nervos cu module de frecvență, în funcție de intensitatea excitantului. Diversele tipuri de receptori, începând cu terminațiile nervoase libere și sfârșind cu fusurile neuro-musculare, au fost prezentate la căile senzitivo-senzoriale ascendente. După natura excitantului, receptorii pot fi mecanoreceptori, chemoreceptori, termoreceptori, fotoreceptori, nociceptori (tactili, termici, dureroși), interoceptori (viscerali) și proprioceptori (fusuri neuro-musculare, corpusculi tendinoși Golgi). Detectarea, preluarea și transformarea informațiilor specifice în influx nervos de către diversele tipuri de receptori se realizează în două moduri.

O primă modalitate este reprezentată de producerea potențialului generator. Acesta apare ca urmare a efectului mecanic sau chimic al excitantului asupra terminației nervoase libere, determinând creșterea permeabilității ionice și depolarizarea membranei propagată electronic până la primul nod Ranvier, unde generează potențialul de acțiune propriu-zis, ca expresie electrică a impulsului nervos.

Cea de-a doua modalitate o constituie potențialul de receptor, determinat prin aceleași fenomene electro-chimice de depolarizare membranară, produse de deformarea sau alterarea chimică a acestuia. Comparându-se ca un veritabil electrod de stimulare, potențialul de receptor excită electrotonic terminațiile senzitive din jur. Amplitudinea acestuia este direct proporțională cu intensitatea stimulului, iar durata sa relativ mare permite apariția unor potențiale de acțiune repetate la nivelul terminației nervoase și, de aici, de-a lungul căii senzitivo-senzoriale aferente. Ca senzori, traductori ai diverselor forme de energie specifică în influx nervos, receptorii prezintă un prag de excitabilitate variabil în funcție de particularitățile structurale și întinderea suprafeței receptoare, pe de o parte, și de intensitatea și durata excitantului, pe de alta.

Majoritatea receptorilor prezintă fenomenul de adaptare. Acesta se produce rapid în cazul receptorilor tactili sau al corpusculilor Golgi, apare lent în cazul receptorilor nociceptivi și este inexistent la nivelul fusurilor neuro-musculare. Primii se mai numesc și receptori fazici, întrucât dau informații doar despre apariția și viteza de producere a unei modificări, iar ultimii sunt denumiți tonici, pentru că aduc informații continue privind relațiile organismului cu mediul.

*Căile aferente* sunt reprezentate de prelungirile dendritice și axonale ale neuronilor senzitivi, care asigură conducerea ascendentă a informațiilor extero-, intero- și proprioceptive de la nivelul receptorilor spre centrul reflecși. Acestea aparțin fie terminațiilor dendritice ale celulelor pseudounipolare din ganglionii spinali, fie neuronilor cu nucleii de origine în trunchiul cerebral.

Fibrele spinale au prelungiri axonale scurte, ce închid arcul reflex medular, și lungi, de asociație, descendentă sau ascendentă, cu cordoanele medulare de conducere spino-talamo-corticală. Transmiterea informațiilor la centrul reflecși se realizează saltatoriu, cu viteză mare de conducere, în cazul fibrelor mielinice, sau din aproape în aproape, cu viteză mică de conducere, prin fibrele amielinice, ca urmare a binecunoscutelor fenomene electro-chimice de depolarizare și repolarizare membranară. În cazul stimulilor subliminari, aceștia pot atinge pragul de excitație prin sumare temporo-spațială, cu participarea unor circuite reverberante facilitatorii. La nivelul sinapselor interneuronale se pot produce fenomene de amplificare, filtrare sau inhibare a aferențelor senzitivo-senzoriale, datorită fie diverselor modalități de articulație a terminațiilor presinaptice cu cele postsinaptice (convergență, divergență, reverberație etc.), fie eliberării de mediatori chimici excitatori sau inhibitori. Uneori, neuronii stimulatori continuă să descarce salve de impulsuri aferente și după îndepărtarea excitantului specific care le-a provocat. Acestea se datoresc fenomenului de postdescărcare, circuitelor în paralel sau circuitelor reverberante, cu durată de la câteva zeci de milisecunde, până la câteva minute sau ore. Starea de veghe poate fi considerată ca exemplu de reverberație a circuitelor neuronale cortico-subcorticeale. În general, durata fenomenului de reverberație depinde de oboseala sinaptică.

*Centrii reflecși* au sediul fie extranevraxial, la nivelul ganglionilor vegetativi (para- sau prevertebrali), fie intranevraxial, în măduva spinării, trunchiul cerebral sau în centrul nervoși superiori. Ei integrează, stochează și prelucerează informațiile primite pe căi nervoase sau umorale aferente și elaborează reacțiile somato-vegetative adecvate, prin mecanisme insuficient cunoscute. În funcție de numărul de interneuroni, centrul reflecși realizează arcuri reflexe directe, monosinaptice sau difuze, polisynaptice segmentare și intersegmentare. Din cuantumul de informații specifice sosite la nivelul centrului reflex, numai o mică parte este utilizată la producerea reacției reflexe, restul fiind depozitat în relele sinaptice ale acestuia. Procesul de preluare și engramare a informațiilor la nivel sinaptic este facilitat prin repetarea stimulării senzitivo-senzoriale. După un număr oarecare de semnale ajunse la nivelul sinapselor, acestea devin atât de facilitate, încât pot reacționa mai intens sau chiar spontan. Asemenea modalități de engramare și răspuns se întâlnesc mai ales la nivelul centrilor reflecși superiori, a căror activitate poate fi stimulată sau inhibată și pe cale reflex-condiționată.

*Căile eferente* sunt reprezentate de fibrele motorii care asigură contractilitatea mușchilor scheletici, pe de o parte, și inervația vegetativă a musculaturii netede viscerele și teritoriilor glandulare, pe de altă parte. În cazul reflexelor somatice, calea eferentă este formată dintr-un singur neuron, cu sediul în coarnele anterioare ale măduvei spinării, având ca mediator chimic acetilcolina la nivelul plăcii motorii. Această cale eferentă aparține fibrelor mielinice A-alfa cu viteză mare de conducere. În afara sa, calea eferentă somatică conține fibre gamma-motorii, care con-



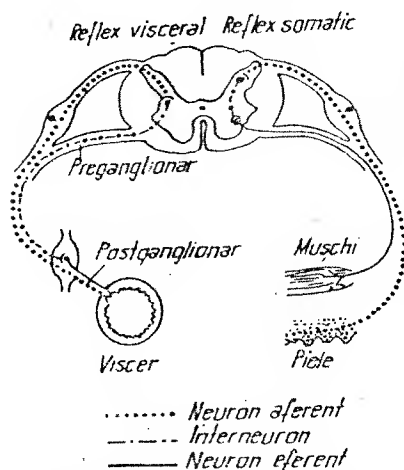


Fig. 561. Căile aferente și eferente ale reflexelor somatice și vegetative.

Mediația chimică interneuronală este asigurată de acetilcolină atât la nivelul ganglionilor parasimpatici, cât și al celor simpatici.

Spre deosebire de teritoriul preganglionar, neuronii postganglionari ai căii eferente vegetative folosesc mediatori chimici diferiți, acetilcolina la nivelul terminațiilor parasimpatice și noradrenalina sau dopamina ca neurotransmițători simpatici. Astfel, în timp ce acetilcolina face oficiul de mediator chimic colinergic atât la nivelul plăcii motorii, cât și în ganglionii vegetativi simpatico-parasimpatici și terminațiile parasimpatice postganglionare, noradrenalina sau dopamina asigură mediația chimică adrenergică numai în teritoriul terminațiilor fibrelor postganglionare simpatic. Sensul și durata reacțiilor reflexe somatice și vegetative motorii sau secretorii depind atât de complexitatea și reactivitatea arcului reflex, cât și de a organului efector.

Organele efectoare sunt reprezentate de musculatura scheletică, în cazul reflexelor somatice, și de fibrele musculare netede viscerele sau celulele secretoare glandulare, în cazul reflexelor vegetative. Răspunsurile acestora depind de tipul și densitatea receptorilor specifici de la nivelul suprafețelor membranare ale organelor respective. Dacă la nivelul fibrelor musculare striate se găsesc numai receptori colinergici predominant nicotiniici, în organele prevăzute cu funcții vegetative există ambele tipuri de receptori, atât colinergici, cât și adrenergici. La rândul lor, receptorii colinergici și adrenergici sunt de două feluri: muscarinici și nicotiniici, și, respectiv, alfa- și beta-adrenergici, prevăzuți cu proprietăți reactive antagoniste. În afara receptorilor specifici mediației colinergice și adrenergice clasice, suprafața membranală a celulelor efectoare visce-

stituie „bucă gamma”, cu rol contractil asupra extremităților fibrei intrafusale, în vederea reglării și adaptării tonusului muscular bazal la necesitățile variabile ale activității motorii. Primind sub tensiune receptorii anulo-spirali ai fusului neuro-muscular situat în paralel față de fibrele musculare extrafusale, „bucă gamma” stimulează indirect motoneuronul A-alfa și declanșează reflex contractia până la atingerea lungimii predeterminate. Motoneuronii gamma dețin un rol deosebit de important în cazul reflexelor miotactice de postură. La rândul său, calea eferentă vegetativă este bineuronală, fiind constituită dintr-un neuron simpatic sau parasimpatic preganglionar și altul postganglionar, corespunzător fiecăreia din cele două căi vegetative (fig. 561).

rale este burată cu formațiuni receptoare pentru diverse alte substanțe biologice active (serotonină, histamină, prostaglandine, peptide, purine etc.), cu rol activator sau inhibitor. În felul acesta, reacțiile reflexe ale organelor efectoare depind nu numai de cantitatea de mediator chimic eliberat de la nivelul terminațiilor nervoase ale căii eferente, ci și de gradul de participare a substanțelor modulatorie locale și generale.

#### 20.14.1.2. Proprietățile fundamentale ale reflexelor

Reflexele somatice și vegetative posedă o serie de proprietăți fundamentale ce țin fie de caracterele generale ale transmiterii sinaptice, fie de organizarea funcțională a arcului reflex.

**Unidirecționalitatea** este proprietatea care asigură direcția propagării într-un singur sens a influxului nervos la nivelul articulației sinaptice interneuronale, și anume din teritoriul presinaptic spre cel postsinaptic. Grație acestei proprietăți, impulsul nervos se transmite în sens centripet, prin fibrele senzitive, și centrifug, prin fibrele motorii somatice și vegetative. Astfel, informațiile senzitivo-senzoriale plecate de la nivelul receptorilor ajung la centrul reflex și, de aici, la organele efectoare, determinând reacțiile corespunzătoare.

**Latența** actului reflex are la bază fenomenul de întârziere sinaptică, cumulat cu timpul de conducere aferentă și eferentă. Acestea depind de numărul sinapselor și neuronilor traversați de influxul nervos. Dacă timpul de latență al reflexului monosinaptic este numai de 0,5—0,7 ms, el poate atinge 100 ms în cazul reflexului controlateral de flexiune.

**Fatigabilitatea** este consecința reducerii sau epuizării mediatorului chimic la nivelul releelor sinaptice ale arcului reflex, datorită fie eliberării excesive, fie refacerii lente a acestuia. În comparație cu teritoriul fragil sinaptic, căile nervoase aferente și eferente sunt mult mai rezistente atât la suprasolicități, cât și la toxicele endogene sau exogene.

**Sumația temporo-spațială** constă în însumarea stimulilor subliminari în timp și spațiu, în vederea transformării lor în stimuli eficienți. În cazul sumației temporale, stimulii aferenți separați, ineficienți prin ei înșiși, provoacă o stare de excitație latentă, care, sumându-se cu efectele de același tip ale stimulilor următori, determină în final apariția impulsului nervos. Pentru ca fenomenul de sumație temporală să aibă loc, este necesar ca intervalul între stimuli să nu depășească 10—15 ms. Sumația spațială se referă la însumarea a doi sau mai mulți stimuli subliminari sosiți simultan pe căi diferite la nivelul aceluiași neuron. Prin fenomene de sumație spațială se realizează convergența, facilitarea sau ocluzia unei de excitație la nivelul centrilor reflexi.

**Convergența și divergența** sunt modalități de concentrare sau dispersare a influxului nervos interneuronal. În cazul convergenței, același neuron poate primi pe căi sinaptice conexe informații simultane de la mai mulți neuroni. Acestea sunt integrate la nivelul neuronului efector, determinând caracteristicile răspunsului elaborat și transmis pe o cale comună finală spre organele efectoare. Ca exemplu poate fi dat neuronul



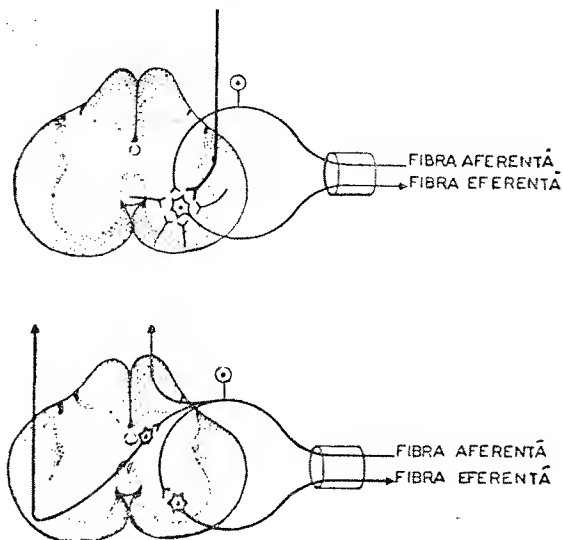


Fig. 562. Fenomenele de convergență și divergență la nivel medular.

motor din coarnele anterioare ale măduvei, la nivelul căruia converg fibre nervoase atât cortico-spinal, cât și senzitive și somato-senzoriale. Fenomene inverse de divergență pot avea loc la nivelul releelor sinaptice interneuronale. Acestea realizează activarea unui mare număr de neuroni efectori sau intercalari de către stimulul unic presinaptic. Fenomenele de convergență și divergență de la nivel medular sunt ilustrate în fig. 562.

*Facilitarea și ocluzia* sunt proprietăți induse pozitiv sau negativ asupra neuronilor postsinaptici de către semnalele presinaptice. Când influența nervos trece de la un neuron presinaptic în teritoriul postsinaptic al unui *pool* (complex) neuronal, o parte din neuronii postsinaptici nu sunt stimulați suficient pentru a atinge pragul de excitație. Aceștia rămân în zona facilitată, subliminară, și devin activi, ulterior, prin sumație temporo-spațială. Stimularea puternică a unei căi presinaptice poate, din contră, împiedica răspunsul neuronilor postsinaptici situați în zona de descărcare simultană a neuronului învecinat. Fenomenul apare, de regulă, la locul de suprapunere a celor două zone de descărcare și poartă numele de ocluzie. El trebuie diferențiat de inhibiție, întrucât are la bază interacțiunea dintre două sinapse excitatoare, fără participarea unui neuron inhibitor de tipul celulelor Renshaw medulare.

*Iradieria* se datorește propagării excitației prin neuronii intercalari și căile de asociație la distanță de locul excitației. Cu cât excitația aferentă este mai puternică, cu atât va cuprinde un număr mai mare de

segmente medulare. Pe această bază, Pflüger a descris legile iradierii reflexelor somatice (legile: localizării, unilateralității, simetriei și generalizării), în funcție de intensitatea excitantului.

*Sediul reflexelor somatice și vegetative la nivelul diverselor segmente ale axului cerebro-spinal* a fost stabilit pe baza observațiilor clinice verificate cu ajutorul unor preparate experimentale adecvate. În cazul reflexelor medulare, de exemplu, s-a folosit animalul spinalizat sau decerebrat, în vederea îndepărtării influențelor supraiacente, cerebrale. Secționarea măduvei spinării la nivelul primelor vertebre cervicale, practică la animalele spinale, determină o perioadă variabilă (de ore sau zile) de inhibiție medulară, urmată de reluarea reflectivității, permițând astfel studiul reflexelor cu sediul exclusiv medular. La rândul său, secțiunea intercolică de la animalele decerebrate, suprimând influențele descendente inhibitoare ale nucleilor bazali, provoacă exacerbarea reacțiilor reflexe medulare, mai ales antigravitaționale.

În felul acesta, s-a precizat rolul reflexelor somato-motorii medulare în asigurarea posturii și tonusului muscular, în general.

Tonusul postural, ca stare de contracție parțială a mușchilor care asigură menținerea poziției normale a corpului în repaus și mișcare, este rezultatul echilibrului dinamic dintre circuitele tonigene aferente (fus neuro-muscular, organ tendinos Golgi) și eferente (neuron motor A-alfa, „bucă gamma”) medulare, modulate permanent de formațiunile nervoase supramedulare. Acestea intervin fie neuro-reflex, fie voluntar, după cum este vorba de influențe subcorticeale (din trunchiul cerebral, nucleii bazali, cerebel) sau corticale.

În afara reflexelor posturale și statokinetice, la nivelul trunchiului cerebral și diencefalului se găsesc centrii reflecși reglatori ai principalelor funcții organo-vegetative și endocrine. Cu cât centrii respectivi sunt situați mai superior, cu atât capacitatea lor de integrare și elaborare a reacțiilor neuro-reflexe apare mai complexă. La nivel medular, având loc procese de integrare inferioară a aferențelor somato-vegetative periferice, reacțiile reflexe sunt elementare.

#### 20.14.2. REFLEXELE SOMATICE MEDULARE

În afara funcției de conducere ascendentă și descendentă anterior prezentate, măduva spinării este sediul unor importante reflexe somatice și vegetative. Din prima categorie a reflexelor somatice fac parte reflexele monosinaptice și plurisinaptice. În timp ce reflexele monosinaptice au la bază doar doi neuroni și o singură articulație sinaptică la nivel medular, reflexele plurisinaptice prezintă doi sau mai mulți neuroni intercalari. După receptorul care inițiază răspunsul somato-motor medular, reflexele somatice pot fi împărțite în proprioceptive și exteroceptive. În cazul reflexelor medulare proprioceptive, receptorii sunt situați în mușchii însuși, iar stimularea lor se realizează prin întinderea sau scurtarea fusurilor neuro-musculare. Reflexele somatice exteroceptive, din contră, au teritoriul receptor în afara mușchiului, în zonele te-

gumentare sau mucoase, și constau în reacții de retragere și apărare față de un agent nociv oarecare (înțepătură, arsură, curent electric etc.). De aceea, reflexele somatice exteroceptive sunt denumite și nociceptive.

#### 20.14.2.1. Reflexele medulare monosinaptice

Din categoria reflexelor somatice monosinaptice formate doar din doi neuroni fac parte reflexele miotatice. Acestea sunt reflexe osteo-tendinoase de întindere și extensie ce produc contracția unui mușchi, ca urmare a întinderii lui și tensionării fusului neuro-muscular (Kühne), concomitentă cu cea a fibrelor musculare extrafusale. Întinderea este transmisă la centrul reflex medular pe calea fibrelor mielinice aferente cu diametru mare și conducere rapidă, aparținând grupului I din rădăcinile dorsale. Acestea se articulează monosinaptic cu neuronii motori care inervează același mușchi, determinând răspunsul reflex contractil după o perioadă de latență doar de 1—3 milisecunde. Extensia gambei pe coapsă, produsă de contracția cvadriicepsului în urma percuției tendonului rotulian, se realizează prin acest mecanism (fig. 563). Percuția tendonului Achile provoacă, de asemenea, pe cale reflexă monosinaptică, contracția tricepsului sural și extensia labeli piciorului pe gambă. În tim-

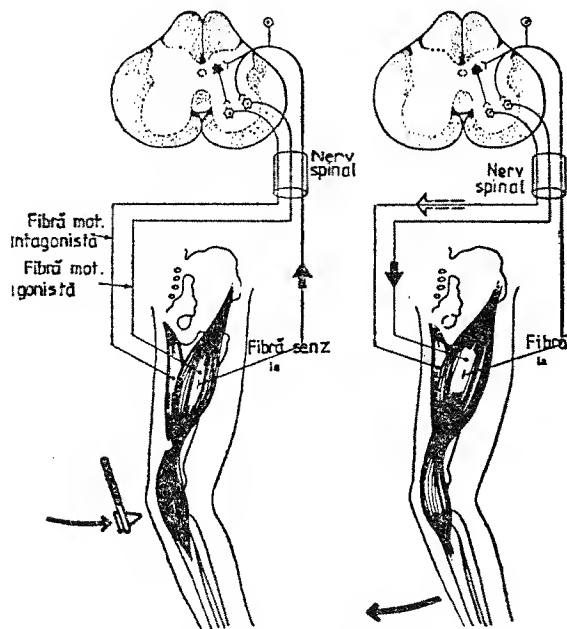


Fig. 563. Reflexul rotulian.

pul contracției, fuserile neuro-musculare se relaxează, ducând la înțetarea stimulării reflexe miotatice, fapt ce explică durată scurtă a reflexului. În general, tensionarea tendonului muscular reprezintă excitantul fiziologic al reflexului miotatic. La producerea acestuia participă atât fiilele nervoase terminale anulo-spirale ale fuserilor neuro-musculare, cât și organul tendinos Golgi dispus în serie față de fibrele musculare extrafusale. Creșterea tensiunii în tendon în timpul contracției musculare, activând pasiv receptorii tendinoși Golgi, determină, pe calea fibrelor aferente aparținând grupului I-b, activarea neuronului motor medular și contracția mușchiului respectiv, în vederea întreținerii tonusului muscular. Ca elemente receptoare ale arcului reflex miotatic participă și corpusculii Vater-Pacini, precum și terminațiile nervoase libere din capsula articulară și sinovială.

Referitor la zona striată a extremității fuserilor neuro-musculare, se știe că aceasta este sub controlul nervos al fibrelor gamma-eferente, a căror activare determină, prin contracția fibrelor musculare fusale, și creșterea sensibilității receptorilor anulo-spirali la întindere. Prin intermediul fibrelor gamma, reflexele miotatice (osteo-tendinoase) pot fi influențate de impulsurile nervoase supraspinale, anxietate, durere etc. Clasic este cazul exagerării reflexului rotulian în timpul manevrei Jendrassik (efortul de îndepărtare a mâinilor împreunate).

Lipsa neuronului intercalar conferă reflexelor miotatice o serie de proprietăți caracteristice. Astfel, spre deosebire de celelalte reflexe, acestea nu prezintă fenomenul de adaptare a receptorilor la excitantul specific, întinderea. Datorită acestui fapt, reflexul miotatic menține neschimbată lungimea mușchiului și, respectiv, poziția normală a membrului.

Adaptarea la întindere ar fi urmată de scăderea tonusului muscular și tulburarea profundă a funcției motorii. Luptând împotriva lungirii mușchilor extensori prin forța gravitației, reflexele miotatice participă la menținerea tonusului postural. Pentru acest motiv, reflexele miotatice se mai numesc și antigravitaționale.

Sub influența gravitației, genunchii tind să se îndoaie, ducând la prăbușirea corpului. Îndoirea genunchilor are însă ca efect alungirea cvadriicepsului, urmată de declanșarea reflexului miotatic, care readuce membrul la poziția de extensie inițială. Întinderea constituind excitantul fiziologic al reflexelor miotatice, rolul acestora în menținerea tonusului muscular devine esențial pentru asigurarea posturii și efectuarea diverselor acte motorii. Secționarea rădăcinilor posterioare sau anterioare duce la dispariția reflexului miotatic și a tonusului muscular. Funcția tonigenă a acestui reflex nu ține însă numai de integritatea lui anatomică, ci și de influențele facilitatoare sau inhibitoare exercitate de formațiunile nervoase supramedulare asupra neuronilor motori periferici de tip A-alfa și gamma. Adaptarea fină și adecvată a tonusului muscular la nevoile variabile ale organismului este, așadar, rezultatul acțiunii complexe cerebro-spinale, cu participarea indispensabilă a reflexelor mio-

tative medulare. În afara reflexelor rotulian și achilian menționate, din această categorie fac parte reflexele bicipital, tricipital, maseterin etc. În cazul reflexului bicipital, percuția tendonului bicepsului la plica cotului provoacă flexia antebrăului pe braț. Percuția inserției olecraniene a tricepsului declanșează reflexul tricipital, de extensie a antebrăului pe braț. Reflexul maseterin constă în contracția mușchilor ridicători ai mandibulei, produsă de percuția mentonului, ca urmare a excitației centrilor neuro-reflexi din trunchiul cerebral.

Datorită structurii lor bineuronale și monosinaptice, reflexele miotatice au perioadă de latență scurtă, nu iradiază și sunt lipsite de postdescărcare, sumatie și ocizie. În același mod se explică rezistența mare a acestor reflexe la oboseală.

Explorarea clinică a reflexelor miotatice se face percutând tendonul unui mușchi oarecare și urmărind contracția sa reflexă. În general, toți mușchii răspund la întinderea provocată de percuție, dar nu în măsură egală. Răspunsurile cele mai evidente apar în cazul mușchilor anti-gravitationali, cum sunt extensorii membrelor, ridicătorii mandibulei etc. Acestea pot fi înregistrate cu ajutorul reflexografelor de diferite tipuri sau al electromiografelor. Una din modalitățile curente de explorare electromiografică a reflexelor monosimpatice la om o constituie înregistrarea reflexului Hoffman (reflexul H), produs de excitarea electrică a nervului popliteu la nivelul mușchiului gastrocnemian.

#### 20.14.2.2. Reflexele medulare polisinateptice

Reflexele polisinateptice medulare prezintă două sau mai multe sinapse interneuronale la nivelul centrului reflex medular. Din această categorie fac parte atât reflexele segmentare de flexiune, extensie (simplă și încrucișată) și cutanate (abdominal, cremasterian, plantar), cât și reflexele intersegmentare de scărpănare, ștergere, pășire etc.

**Reflexul de flexiune** este un reflex exteroceptiv de apărare, ce constă din retragerea prin flectare a segmentului de membru excitat de către un stimul nociv. Arcul reflex respectiv conține cel puțin trei neuroni, dintre care măcar unul face oficiul de neuron intercalar. Aplicarea excitantului nociv (înșepătură, arsură, ciupire etc.) determină contracția mușchilor flexori și inhibiția extensorilor membrului agresionat. Răspunsul reflex este proporțional cu intensitatea excitantului, fiind mult mai limitat în cazul stimulilor slabi decât ai celor puternici. După întreruperea excitației nocive, membrul sau segmentul respectiv nu revine imediat la poziția inițială, ci rămâne flectat un timp oarecare, datorită fenomenului de postdescărcare sinaptică medulară. La aceste particularități se adaugă tendința la iradiere, cu prinderea uneori a întregii extremități, și durată relativ mare a răspunsului reflex. Reflexul de flexiune prezintă fenomenele de sumatie, ocizie, postdescărcare și inducție spinală. Latența sa variază între 8 și 12 milisecunde din cauza atât a conducerii aferente mai lente prin fibrele senzitive mielice A-delta și amielice C, cât și a întârzierii plurisinateptice medulare.

**Reflexul de extensie** poate fi provocat nu numai prin stimularea fusurilor neuro-musculare ale mușchiului tensionat, caracteristică reflexelor proprioceptive, ci și prin simpla atingere sau presiune ușoară exercitată asupra unor zone exteroceptive de contact cu suprafețe dure. Tipic, din acest punct de vedere, este reflexul static de extindere a labei de pisică, produs de stimularea cutanată, de presiunea sau contactul regiunii plantare (perniței) cu un corp oarecare. Acest reflex suplimentar de extindere poartă denumirea de *reacția de magnet*, grație atracției aparente pe care o exercită corpul cu care a fost excitată laba. În realitate, este vorba de o reacție reflexă motorie indispensabilă staticii și mersului.

În timp ce excitația mecanică a labei determină reflexul de extindere pentru a asigura poziția normală a corpului și mersul, stimularea electrică a acestuia provoacă reacția inversă de flectare și retragere din calea agentului nociv. De aici, prudența cu care trebuie interpretate reacțiile reflexe produse de curentul electric în comparație cu stimulii naturali și dificultățile de extrapolare a rezultatelor, întrucât semnificația funcțională a excitantilor apare diferită.

**Reflexul de extensie încrucișată** (fig. 564) este manifestarea controlaterală a reflexului de retragere (*flexiune*) și constă în contracția mușchilor extensori ai unui membru în urma excitației căii aferente de partea opusă. De fiecare dată când unul din membrele inferioare este obligat să se retragă prin reflex de *flexiune*, extensorii celuilalt membru se contractă, pentru a asigura stațiunea bipedă. Stimularea nocivă a unei labe la pisica spinală provoacă flexiune ipsilaterală și

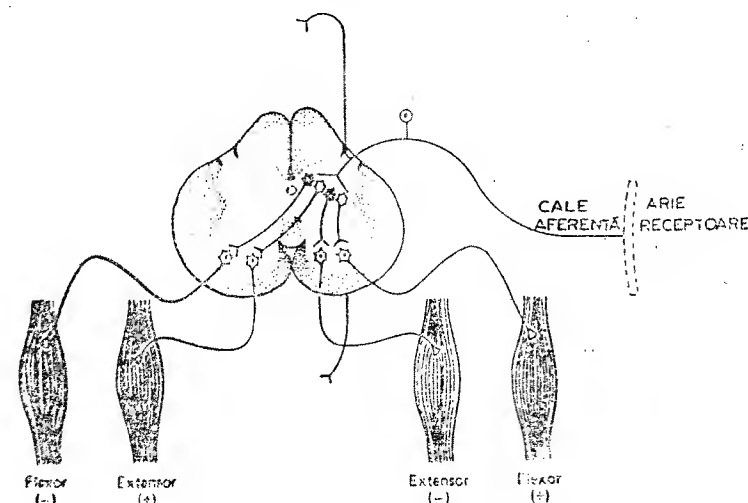


Fig. 564. Reflexul de extensie încrucișată.

extensie controlaterală. La om, extensia membrului inferior controlateral asigură suportul greutății corporale în timpul retragerii membrului ipsilateral.

Reflexul de extensie încrucișată, fiind un reflex cu mulți neuroni intercalari, are latență mare, de 40—100 de milisecunde. Ca și reflexul de flexiune, este prevăzut cu proprietăți de iradiere, sumație, inducție și postdescărcare. În plus, reflexul de extensie încrucișată prezintă fenomenul de recrutare, reprezentat prin intrarea progresivă în stare de excitație a neuronilor intercalari. Datorită acestor proprietăți, răspunsul reflex apare lent, ca urmare a descărcărilor succesive și antrenării treptate în procesul de contracție a unui număr din ce în ce mai mare de unități motorii. Mecanismul intim de producere a reflexului de extensie încrucișată nu este decât parțial cunoscut. El ține de tipul fibrelor senzitive cutanate și de prezența celulelor inhibitoare Renshaw în măduvă. Se știe că, spre deosebire de flexiune, fibrele A-delta și C provoacă extensie încrucișată. De asemenea, este cunoscut că stimularea celulelor intercalare Renshaw de către neuronii motori ai unui grup muscular determină inhibarea neuronilor care inervează mușchii antagoniști.

În anumite stări patologice sau la animalul decerebrat cu tonusul crescut al mușchilor extensori (rigiditatea extensorilor), se produce reflexul de flexiune bruscă, după o perioadă de creștere progresivă a rezistenței la flexiunea forțată, denumit impropriu „reflexul de închidere a briceagului”. Acesta este un reflex invers, de destindere după o contracție exagerată, atribuit descărcărilor aferente ale fibrelor I-b plectate de la nivelul organului tendinos Golgi, cu efect stimulator asupra neuronilor motori ai mușchilor flexori și inhibitor asupra extensorilor. Reflexul invers, de destindere, înlătură pericolul rupturilor musculare. Reacțiile reflexe pot apărea inversate controlateral, ca urmare a iradierii stimulului neuro-reflex și inervației reciproce, determinând facilitarea mușchilor extensori însoțită de inhibarea flexorilor (reflexul Phillipson).

Alternanța ritmică a reflexelor de flexiune și extensie încrucișată asigură mersul și alergarea. La baza lor stă reflexul de pășire, care este un reflex somatic lung.

*Reflexul de pășire*, ca reflex intersegmentar, se realizează prin fenomene de inducție spinală succesivă negativă și pozitivă. În esență, este vorba de declanșarea unor reflexe neuro-motorii care, la rândul lor, facilitează apariția altora, de sens opus. Întinderea, ca excitant fiziologic al reacțiilor musculare reflexe, producând o mai mare tensiune reflexă în mușchii extensori decât la nivelul flexorilor, asigură atât postura, cât și declanșarea succesivă a reflexelor de flexiune și extensie simplă sau încrucișată, în vederea realizării reflexului elementar de pășire. Sub influența declanșatoare și coordonatoare a structurilor nervoase supramedulare, devine posibilă locomoția (mersul, alergarea etc.). Din aceeași categorie a reflexelor intersegmentare lungi fac parte reflexele de ștergere, scărpinare și coordonare a mișcărilor mâinilor cu ale picioarelor în timpul mersului și alergării. La baza acestor reflexe stau

arcuri neuro-reflexe complexe, care interesează un mare număr de centri medulari situați la diferite niveluri ale măduvei spinării. Reacțiile reflexe se produc cu participarea unui număr variabil de mușchi flexori și extensori. În cazul reflexelor de apropiere a membrului și de scărpinare, de exemplu, intervin la câine aproximativ 36 de mușchi.

*Reflexele cutanate* constau în contracția reflexă a mușchilor de sub regiunea cutanată excitată sau din apropierea acesteia. Ele pot fi declanșate prin simpla stimulare superficială a pielii dintr-un anumit teritoriu specific fiecărui mușchi. Spre deosebire de celelalte reflexe medulare, reflexele cutanate par să aibă și o componentă supramedulară, deoarece dispar după secțiunea înaltă a măduvei spinării.

Reflexul cutanat abdominal constă în contracția reflexă a dreptilor abdominali, produsă de excitarea cu un ac a pielii de pe abdomen. După locul de aplicare a excitantului, se obține un reflex abdominal superior, mijlociu sau inferior.

Reflexul cremasterian se caracterizează prin contracția mușchiului respectiv, provocată de excitarea pielii în regiunea plicii inghinale.

Reflexul cutanat plantar constă în flexiunea degetelor membrului inferior din momentul excitării marginii laterale a plantei. Leziunile neuronului motor central inversează răspunsul reflex plantar. Excitarea plantei provoacă în acest caz extensia degetelor. Este semnul Babinski pozitiv, patognomonic pentru leziuni ale tractului piramidal.

#### 20.14.3. REFLEXELE VEGETATIVE MEDULARE

Reflexele vegetative spinale sunt reprezentate de reflexele de micțiune, defecație, erecție și ejaculare, discutate la reglarea nervoasă a micțiunii, defecației și actului sexual. Acestea au căi aferente, centri lombosacrați și căi eferente specifice și diferite pentru cele două sexe, în cazul reflexelor sexuale.

Alte reacții vegetative cu sediu medular sunt reacțiile neuro-reflexe vasculare dependente de centrii vasoconstrictori, din măduva dorso-lombară, sau dilatatori, din măduva sacrată. Primii au rol important în menținerea tonusului vascular, deoarece distrugerea măduvei spinării produce vasodilație generală, prăbușirea presiunii sanguine și fenomene de șoc spinal, iar ceilalți asigură vasodilația din sfera genitală. Ambii centri sunt subordonați controlului bulbar și hipotalamic. La nivelul măduvei cervico-dorsale se găsesc centri cardioacceleratori, controlați, de asemenea, de structurile nervoase bulbare și hipotalamice.

Centrul respirator medular, care funcționează numai la copii puțin timp după naștere, coboară până la nivelul lui D<sub>3</sub>. O serie de centri intestino-inhibitori există în măduva dorso-lombară (D<sub>4</sub>—L<sub>1</sub>).

Centrii sudorali și pilomotori sunt, de asemenea, larg răspândiți de-a lungul măduvei dorso-lombare, cu distribuție metamerică corespunzătoare diferitelor segmente ale corpului uman. Ca și ceilalți centri vegetativi medulari, aceștia sunt stimulați atât neuro-reflex, cât și direct, de către

influențele nervoase centrale. Acestea din urmă explică reacțiile cardio-vasculare, transpirațiile profuze și piloerecția din timpul emoțiilor puternice și al stărilor de încordare neuro-psihică în general.

#### 20.14.4. REFLEXELE BULBARE

Situat în partea cea mai inferioară a trunchiului cerebral, bulbul este, ca și măduva spinării, sediul unor importante reflexe somatice și vegetative. În afara funcției sale de conducere, el îndeplinește rol de centru neuro-reflex al unor reacții somato-vegetative mai complexe decât cele medulare. Împreună cu puntea, bulbul asigură integrarea, prelucrarea și elaborarea atât a reacțiilor reflexe somatice de orientare, redresare și menținere a echilibrului, cât și a celor de autoreglare a circulației, respirației și digestiei. Majoritatea centrilor reflexi bulbo-protuberanțiali face parte din formațiunea reticulată a trunchiului cerebral. Prin intermediul acesteia și al căilor aferente specifice, este influențată și permanent adaptată la necesități excitabilitatea centrilor somatici și vegetativi din bulb și punte.

*Reflexele somatice bulbare* participă la menținerea echilibrului și a orientării în spațiu. Acestea dețin un rol esențial la om, a cărui poziție bipedă a redus considerabil poligonul de susținere. Membrele inferioare asigurând nu numai susținerea corpului, ci și locomotia, reflexele somatice bulbo-protuberanțiale sunt indispensabile echilibrului și poziției normale a organismului atât în repaus, cât și în stare de activitate. Dintre nucleii proprii implicați în declanșarea reacțiilor reflexe somatice de origine bulbară fac parte și nucleii olivari. Oliva bulbară, prezentând legături sinaptice cu neuronii motori din coarnele anterioare medulare, participă la producerea reflexelor tonice ale cefei și la realizarea mișcărilor reflexe oculo-cefalogire. În timp ce reflexele tonice ale cefei sunt reflexe posturale de îndreptare a capului pe corp sau invers, reflexele oculo-cefalogire sunt reflexe de orientare în spațiu a globilor oculari și a segmentului cefalic. În funcție de sursa excitațiilor aferente, reflexele de orientare sunt: labirintice, vizuale, proprioceptive și chiar exteroceptive. Formațiunile receptoare sunt excitate în aceste cazuri de trecerea din stare de repaus la mișcare sau de la o mișcare lentă la una mai rapidă (accelerare) și invers (decelerare). Dacă se aruncă o pisică în aer, atât receptorii vizuali, cât și cei labirintici sesizează deplasarea corpului și accelerarea liniară orientată în sus, determinând reacția reflexă de extensie a membrelor în vederea acroșării de orice obiect i-ar ieși în cale. Odată cu decelerarea și revenirea la sol, poziția animalului în spațiu se modifică prin reflexul de redresare și întoarcere a capului în jos și înainte, pentru a se așeza pe pământ în cele patru labe. Tonusul musculaturii trunchiului, al membrelor și globilor oculari fiind influențat de poziția capului în spațiu, intervenția receptorilor vestibulari poate fi evidențiată cu ajutorul rigidității de decerebrare. La animalul bulbo-spinal, decerebrat prin secțiune de trunchi între punte și mezencefal, tonusul mușchilor extensori apare crescut.

Rigiditatea de extensie se datorește sistemului activator vestibulo-spinal, întrucât distrugerea bilaterală a nucleului Deiters (principalul nucleu vestibular) o suprimă. În cazul secțiunii intercoliculare mezencefalice, rigiditatea de decerebrare este determinată de activarea atât a căii vestibulo-spinale, cât și a celei reticulo-spinale.

Particularitățile morfo-funcționale ale aparatului vestibular, pe de o parte, și al formațiunii reticulate, pe de alta, au fost prezentate la capitolele respective.

*Reflexele vegetative bulbare:* prezența centrilor vitali cardiomotori, vasomotori și respiratori în bulb conferă acestuia capacitatea de a declanșa neuro-reflex reacțiile cardio-vasculare și ventilatorii de reglare și adaptare a circulației și respirației la nevoile variabile ale organismului. Factorii declanșatori, zonele reflexogene, căile de conducere și modalitățile de realizare a acestor reacții au fost expuse la reglarea neuro-umorală a circulației și respirației. De menționat doar că, deși inima conține toate elementele structural-funcționale necesare contractilității ritmice, totuși, integrarea și adaptarea activității sale la diversele solicitări se realizează pe cale reflexă predominant bulbară. Reacțiile compensatoare conjuncte cardiace și vasculare, determinate de stimularea reflexă a centrilor cardio-vasomotori bulbari și modulate de formațiunile nervoase supraiacente, asigură menținerea presiunii sanguine în limite constante.

La rândul lor, centrii respiratori, formând un adevărat dispozitiv nervos bulbo-protuberanțial prevăzut cu automatism propriu, sunt sub controlul neuro-reflex al aferențelor vagale, pe de o parte, și al centrului pneumotaxic, pe de alta.

Dependente de centrii respiratori sunt reflexele de tuse și strănut. Centrul tusei este stimulat de către excitanții care vin atât de la nivelul diverselor segmente ale aparatului respirator, cât și din alte zone receptoare, cum sunt sferile: pelvină, digestivă sau cardiacă. Strănutul este, ca și tusea, un reflex expirator declanșat pe cale trigeminală de factorii iritanți din căile respiratorii superioare.

Din categoria reflexelor digestive cu localizare bulbară fac parte reflexele de deglutiție, salivatie și vomă, discutate la capitolul de fiziologie a digestiei. Centrul deglutiției fiind situat în vecinătatea centrilor respiratori, stimularea sa neuro-reflexă determină oprirea pentru scurt timp a respirației și obstruarea căilor aeriene superioare.

Căile aferente și eferente ale reflexelor vegetative bulbare sunt reprezentate în majoritatea cazurilor de fibrele senzitive și motorii ale nervilor vag, glossofarinșian și trigemen.

În sfârșit, sughițul este un act reflex rezultat al excitației directe a nucleului vagal bulbar.

#### 20.14.5. REFLEXELE PROTUBERANȚIALE

Reflexele protuberanțiale au la bază o serie de formațiuni proprii sau omologe cu cele din bulb și măduvă. Atât nucleii de origine ai ner-

vilor trigemeni, oculomotor extern, facial și acustico-vestibular, cât și oliva superioară și substanța reticulată pontină constituie suportul structural al unor reflexe de alimentare, orientare și apărare mai complexe decât cele bulbare. Dintre reflexele somatice fac parte reflexele: masticator, de sucțiune, maseterin, cornean de clipire, auditiv de clipire și auditivo-oculogir. În categoria reflexelor vegetative cu sediu protuberanțial, menționăm reflexele: larimal, salivar superior și respirator.

*Reflexul de masticatie* asigură actul alimentării în perioada postnatală, atât timp cât scoarța cerebrală este încă slab dezvoltată. Centrul masticator primește excitații de la nivelul receptorilor bucali pe calea fibrelor senzitive ale trigemenului, corzii timpanului și glosfaringianului. Calea aferentă este reprezentată de fibrele motorii ale trigemenului, hipoglosului și glosfaringianului. După maturarea centrilor și a căilor nervoase supraiacente, masticția este dominată de componenta voluntară corticală.

Strâns legat de actul masticției este *reflexul de sucțiune*. Acesta se deosebește de reflexul de masticție numai prin calea sa eferentă, reprezentată de fibrele motorii ale facialului.

*Reflexul maseterian* este un reflex miotatic simplu, declanșat de întinderea tendoanelor mușchilor masticatori în momentul coborârii mandibulei, cu participarea nucleului și fibrelor senzitivo-motorii ale trigemenului.

*Reflexul salivar* de origine pontină realizează stimularea neuro-reflexă a secreției glandelor submaxilare și sublinguale. Ca și în cazul reflexului salivar bulbar, stimulant al secreției parotidiene, căile aferente sunt reprezentate de fibrele senzitive ale glosfaringianului și vagului, iar impulsurile eferente ajung la cele două glande salivare pe calea nervilor: intermediar Wrisberg și coarda timpanului. Secreția glandelor salivare poate fi stimulată și pe cale reflexo-condiționată.

*Reflexul larimal* este produs de stimulii neuro-reflexi plecați de la nivelul corneei, conjunctivei și mucoasei nazale. Centrul reflex se află în nucleul larimal din vecinătatea nucleului facialului. Acesta primește atât aferențe trigeminale ascendente, cât și corticale descendente, explicând producerea lacrimilor nu numai de cauză iritativă reflexă, ci și de natură psiho-afectivă centrală. Calea aferentă este reprezentată de fibrele parasimpatice care ajung la glandele lacrimale pe traiectul nervilor: intermediar Wrisberg, marele pietros superficial și al ganglionului sfenopalatin.

*Reflexul cornean de clipire* este unul din reflexele de apărare ale globului ocular, inițiat de excitarea mecanică a corneei sau conjunctivei. Impulsurile nervoase ajung la centrul reflex, reprezentat de nucleul facialului, pe calea filetelor senzitive ale trigemenului. Fibrele motorii ale facialului determină contracția mușchilor pleoapelor și închiderea ochiului. Acest reflex, fiind printre ultimele care dispar în anestezie, este utilizat ca mijloc de apreciere a profunzimii narcozei. Disparația sa constituie un adevărat semnal de alarmă pentru anestezist și impune întreruperea imediată a administrării anesteziei.

Fenomenul de clipire poate fi declanșat nu numai pe cale reflexă, ci și în mod voluntar, ca urmare a aferențelor sosite la nucleul facialului de la scoarță. Clipitul survine spontan, cu o frecvență de 2—10/s, în funcție de gradul de umiditate a ochiului, în vederea menținerii unui film de secreție lacrimală pe corneea și conjunctivă. El poate fi și provocat voluntar, fiind mai frecvent în stările emoționale.

*Reflexul auditiv de clipire* face parte din aceeași categorie a reflexelor de apărare ale globilor oculari în fața primejdiei semnalizate, de data aceasta, prin sunet. Calea aferentă este reprezentată de nervul auditiv, care conduce excitația sonoră la tuberculii acustici din punte. De la acest nivel, unda de excitație se transmite la nucleul facialului, pe ale cărui fibre motorii coboară impulsurile eferente la mușchii pleoapelor, determinând clipitul. Reflexul auditiv de clipire este utilizat în experimentele medico-legale pentru a depista simularea surdității.

*Reflexul auditivo-oculogir* constă în întoarcerea rapidă a globilor oculari în direcția de producere bruscă a unui zgomot. Calea sa aferentă este formată din nervul auditiv, tuberculii acustici și fasciculul longitudinal posterior, care conduc aferențele auditive la nucleii nervilor oculomotori III, IV și VI, ale căror fibre motorii constituie calea eferentă. La animalele superioare, arcu reflex auditivo-oculogir se închide mai sus, în mezencefal, întrucât secțiunea transversală practică deasupra punții suprimă reflexul respectiv.

#### 20.14.6. REFLEXELE MEZENCEFALICE

Parte integrantă a trunchiului cerebral prin cele două formațiuni constitutive, tectală și pedunculară, mezencefalul s-a manifestat încă de la începutul evoluției sale filogenetice ca un veritabil ansamblu funcțional efector de unde, ce face parte din așa-zisul „aparat protokinetic“.

La animalele inferioare, „centrul tectal“, ca exponent al tuberculelor cvadrigemeni, a reprezentat primul centru superior de integrare, putând fi considerat un adevărat „creier mezencefalic“ anexat analizatorilor vizual și auditiv.

Apariția la vertebratele superioare a altor centri de integrare, atașați în special sistemului extrapiramidal, a dus la involuția capacității de integrare a regiunii tectale, aceasta dobândind atributele unui important centru reflex al vederii, prin tuberculii cvadrigemeni anteriori, și al auzului, prin tuberculii cvadrigemeni posteriori.

*Tuberculii cvadrigemeni anteriori* sunt implicați astfel în elaborarea unor acte reflexe vizuale mai simple (de acomodare) sau mai complexe (oculo-cefalogir, de convergență), atât prin aferențele provenite din cortexul occipital vizual sau căile cortico-tectale, via nucleul pretectal, cât și prin eferențele tecto-spinale atașate căilor extrapiramidale sau cele ale musculaturii extrinseci și intrinseci oculare; acestea sunt conectate nervului oculomotor comun (nervul III) prin nucleul Perlia, care asigură



convergența globilor oculari și prin nucleul Edinger—Westphal, implicat în reflexele de acomodare și mioză.

*Tuberculi cvadrigemeni posteriori* sunt implicați în diverse acte reflexe auditive, atât prin prezența aferențelor cohleare, via corpi geniculați interni, și a celor spino-tectale, cât și prin conectarea lor bidirecțională corticală și cerebeloasă, alături de prezența eferențelor tectobulbo-spinală atașate reflexelor de apărare oculo-cefalogire și de rotație bruscă a capului la zgomote foarte puternice.

*Pedunculii cerebrali* participă la realizarea unor importante acte simple sau complexe, prin prezența la nivelul lor a unor formațiuni neuronale reflexe grupate în structuri nucleare proprii sau omoloage (rădăcina senzitivă a nervilor V, IV și III, nucleul roșu, locus niger), pe de o parte, cât și a unor căi de conducere și asociație, pe de altă parte (fasciculele: rubro-spinal, tecto-spinal, nigro-bulbo-spinal, central al calotei și bandelela longitudinală de asociație).

Printre actele reflexe simple amintim pe cele pupilare, de acomodare la distanță sau la lumină, iar dintre cele complexe rețin atenția în mod deosebit reflexele implicate în reglarea tonusului muscular sau a comportamentului motor din stările de veghe și somn, legate de activități de postură și echilibru prin reflexe statice de redresare și statokinetice. Acestea sunt elaborate cu participarea unică a mezencefalului, cele elaborate prin cooperarea unor arcuri reflexe polisynaptice cu origine în diversele segmente ale trunchiului cerebral fiind deja consemnate în paragraful privind reflexele ponto-bulbo-medulare.

Pentru conturarea mai precisă a locului pe care îl ocupă mezencefalul în activitatea reflexă normală și în evidențierea unor sindroame neurologice cu o deosebită semnificație semiologică, datele de față se limitează la unele aspecte privind reflexele pupilare și cele oculo-cefalogire rapide, declanșate la lumină și zgomot, pe de o parte, și la reflexele statice de redresare și statokinetice cu sediul dominant mezencefalic, pe de altă parte.

**Reflexele pupilare** sunt destinate fie modificării diametrului pupilar la variația intensității luminoase din cadrul reflexului fotomotor iridoconstrictor sau iridodilatator, fie cu rol secundar la reflexul de acomodare însoțit de modificarea curburii cristalinului și a diametrului pupilar la variația distanței obiectului față de ochi.

La baza arcului reflex respectiv stau căile oculomotorii intrinseci (vegetative), care sunt integral reflexe, având ca elemente comune de recepție retina și ca centru reflex tuberculii cvadrigemeni anteriori.

**Reflexul fotomotor** are la bază variația diametrului pupilar, în sensul creșterii (midriază) sau scăderii (mioză) acestuia la reducerea și, respectiv, la creșterea intensității luminoase, prin contracția simpatică a mușchiului iridodilatator și cea parasimpatică a mușchiului iridoconstrictor al pupilei. Acest act reflex iridomotor este declanșat atât de variația intensității luminoase prin reflexul fotomotor, cât și independent de acesta, în mod complementar, în cazul reflexului de acomodare la distanță.

Calea iridoconstrictoare, sau a *miozei*, este constituită din patru neuroni suprapuși până la un punct căii acomodăției, și anume:

- un neuron retinian, similar căii reflexului de acomodare;
- un neuron tecto-nuclear, cu releu în nucleul vegetativ parasimpatic Edinger—Westphal (nervul III);
- un neuron preganglionar parasimpatic atașat la nervul III, cu releu în ganglionul oftalmic;
- un neuron postganglionar, cu origine în ganglionul oftalmic, care, pe calea nervilor ciliari scurți, inervează mușchii iridoconstrictori.

Calea iridodilatatoare, sau a *midriazei*, este constituită, de asemenea, din patru neuroni pe un traiect mult mai larg decât în cazul celorlalte arcuri reflexe:

- primul neuron pupilar se atașează aceleiași căi descrise anterior;
- neuronul tecto-spinal, ca al doilea neuron, se atașează bandelelei longitudinale posterioare în asociație cu releul medular cervico-dorsal (C<sub>6</sub>—D<sub>2</sub>) în centrul cilio-spinal Budge (coloana intermediolateralis);
- un neuron preganglionar simpatic, cu releu în ganglionul cervical superior;
- un neuron postganglionar simpatic, cu origine în ganglionul cervical superior, care, după ce se atașează nervului carotidian al simpaticului cervical și ramurii oftalmice a trigemenului via ganglionul oftalmic, se dirijează pe calea nervilor ciliari lungi spre fibrele musculare iridodilatatoare.

Prin distribuția bilaterală a fibrelor retiniene în nucleii pretectali și cei ai nervului oculomotor comun, reflexul fotomotor, ca și cel de acomodare, este consensual, astfel încât solicitarea directă a unui singur ochi antrenează indirect un răspuns consensual la ochiul nesolicitat.

**Reflexul de acomodare la distanță** este destinat modificării curburii cristalinului, în sensul accentuării acesteia prin intervenția mușchiului ciliar, pentru a asigura stabilitatea focarului macular al imaginii în apropierea obiectului de ochi, fiind însoțită de creșterea diametrului pupilar, independentă de variația intensității luminoase.

Calea acomodării la distanță este constituită, de asemenea, din patru neuroni dispuși în ordinea următoare:

- un neuron retinian, conținut în contingentele de fibre pupilare terminate în tuberculii cvadrigemeni anteriori;
- un neuron tecto-nuclear, destinat nucleilor vegetativi (Perlia) (nervul III);
- un neuron preganglionar al parasimpaticului cranian atașat oculomotorului comun (nervul III), cu releu în ganglionul oftalmic;
- un neuron postganglionar parasimpatic atașat nervilor ciliari scurți, care inervează mușchiul ciliar.

De remarcat că acomodarea urmează totdeauna convergenței, așa încât se presupune că impulsurile proprioceptive plecate din mușchii extrinseci ai globilor oculari în cursul convergenței sunt aferente și pentru reflexul de acomodare, pe căile motricității intrinseci descrise mai sus. Leziunile tectumului mezencefalic, în particular cele de origine sifilitică,

prin atingerea electivă a centrului fotomotor, duc la dispariția reflexului pupilar la lumină, cu păstrarea celui de acomodare la distanță, simptom consemnat în patologie ca semnul Argyll-Robertson.

**Reflexele oculo-cefalogire:** declanșate de apariția într-o zonă a câmpului vizual a imaginii unui obiect sau a unui stimul luminos, aceste reflexe sunt însoțite de rotirea direcționată a ochilor și capului, cu urmărirea ulterioară oculo-cefalică a acestuia în cazul când obiectul este în mișcare. Deși la animalele inferioare reflexele oculo-cefalogire la lumină și zgomot se închid în punte, pe măsura evoluției filogenetice spre animale superioare și om mezencefalul îi preia locul, prin închiderea lor la nivelul tuberculelor cvadrigemeni sau chiar la nivelul scoarței occipitale.

Reprezentate de mișcări conjugate ale capului și ochilor, oculo-cefalogiria este asigurată prin activitatea sinergică a musculaturii extrinseci oculare și a celei cefalice rotatorii, având drept consecință păstrarea unui paralelism al axelor optice pentru vederea binoculară și declanșarea unor mișcări de rotație a capului pentru a dirija privirea în direcția care depășește plașa oculară doar de rotația oculară.

Mișcările de lateralitate oculară impun cooperarea sinergică a nervilor VI și III, alături de cele de convergență, pentru adaptarea la distanță a vederii; sediul acestui act reflex este în nucleul Perlia, conectat direct cu tuberculii cvadrigemeni anteriori.

La baza declanșării oculo-cefalogiriei reflexe, semivoluntară sau voluntară, stă calea somatică oculomotorie, cunoscută sub denumirea de calea oculo-cefalogiră, descrisă deja la funcțiile motorii ale SNC.

De consemnat că aria 19 corticală și zona extrapiramidală asigură oculogiria semivoluntară sau reflexă în strânsă relație cu centrul văzului, ceea ce explică atașarea acestor căi la fasciculul geniculat, apoi la calea aberantă Déjerine, pentru a se alătura în final nervului oculomotor comun și celui spinal medular.

Mișcările globilor oculari sunt astfel corelate mișcărilor capului și anumitor adaptări posturale, luând parte la realizarea diverselor stereotipuri dinamice. Asemenea activități motorii sunt asigurate printr-o reglare adaptativă continuă a tonusului muscular de natură reflexă, prin participarea unor structuri proprii sau omoloage mezencefalice, reprezentate de nucleul roșu, substanța neagră, alături de substanța reticulată, implicată, după cum se știe, în modularea sistemului gamma eferent. Legat de aceasta, nu întâmplător mezencefalul ar participa la realizarea unui mare număr de reflexe statice și statokinetice, unele dintre acestea necesitând pentru elaborarea lor implicarea și a celorlalte etaje ale trunchiului cerebral și medular.

**Reflexele statice** adaptează tonusul muscular fie pentru menținerea unei anumite poziții (reflexe posturale), fie în vederea revenirii la aceasta după pierderea ei (reflexe statice de redresare).

**Reflexele statice posturale** antrenează în elaborarea lor un număr mai mare sau mai mic de efectori, distingându-se reflexele de postură locală (reacția de magnet și de susținere), segmentare (reflexul de extensie

incrușată), intersegmentare (reacția de sprijin la stimulare zonală) și generale (reflexele tonice labirintice, reflexele tonice cervicale).

**Reflexele statice de redresare** participă la readucerea organismului în poziția inițială de echilibru din oricare altă poziție, îmbrăcând forma de reactivitate variată, după receptor și grupele musculare antrenate în realizarea lor. Dintre acestea fac parte reflexele labirintice, cele de redresare a corpului asupra capului sau a corpului asupra corpului, precum și reflexele de redresare optice.

**Reflexele statokinetice** sunt foarte rapide, intervenind prin informațiile labirintice în adaptarea dinamică a tonusului muscular pentru păstrarea unei poziții normale a trunchiului și membrilor în timpul diverselor deplasări, fie în ansamblu, fie ale unor segmente; dacă acestea sunt insuficiente sau poziția a fost pierdută, intervin reflexele posturale de redresare, care sunt cu mult mai lente. Dintre reflexele statokinetice, amintim pe cele cu participarea proprioceptorilor (proprioceptive) și pe cele cu participarea labirintului (reflexe vestibulare).

Atât reflexele statice, cât și cele statokinetice intervin în menținerea poziției normale a corpului și capului în orice circumstanță, prin ajustarea tonusului muscular și declanșarea unor mișcări corectoare adecvate.

Dat fiind variabilitatea receptorilor implicați în declanșarea unor astfel de reflexe, proprio- sau exteroceptorii, căile aferente, centrul și căile eferente ale arcurilor reflexe diferă de la un reflex la altul, având drept consecință antrenarea unor mușchi sau grupe musculare reglate tonic prin diverși centri situați în trunchiul cerebral și, mai cu seamă, la nivelul mezencefalului. Din cele elaborate cu participarea mezencefalului, consemnăm: reflexele de redresare labirintice și cele ale corpului asupra corpului, cu centrul reflex în nucleul roșu și porțiunea adiacentă a substanței reticulate mezencefalice, reflexele de redresare a corpului asupra capului sau a capului asupra corpului, cu sediul în apropierea nucleului roșu, și reflexele de redresare a gâtului, cu sediul în porțiunea caudală a mezencefalului, precum și reflexele de redresare optice, cu sediul în substanța reticulată din apropierea nucleului roșu, cu participarea, în același timp, a cortexului vizual și a zonelor reflexogene motorii oculo-cefalogire.

În **reflexele de redresare labirintică**, deplasarea fluidului endolimfatic sau a otolitelor din timpul diferitelor poziții ale corpului în spațiu generează un semnal informațional gravitațional la nivelul labirintului membranos care, prin contracția reflexă a musculaturii, determină menținerea sau readucerea imediată a capului în poziția normală din spațiu. Când este posibil, prin reflexele de redresare corp-corp are loc redresarea poziției corpului în prelungirea normală a direcției capului, prin reflexe proprioceptive, cu punct de plecare de la proprioceptorii gâtului.

**Reflexele de redresare a corpului asupra capului** se realizează prin excitații exteroceptive asimetrice de la nivelul zonei de contact cu suprafața de susținere, având drept răspuns reacția de redresare a capului.

*Reflexele de redresare corp-corp* produc o redresare a corpului ca în situația precedentă, chiar în prezența capului imobilizat prin excitația inegală a diferitelor zone corespunzătoare a două părți simetrice ale corpului.

*Reflexele de redresare a gâtului* sunt declanșate prin excitarea proprioceptorilor din regiunea gâtului, atunci când capul are poziție anormală față de trunchi și invers, ceea ce duce la reajustarea și alinierea unora din segmente în raport cu celelalte.

*Reflexele de redresare optice* permit controlul cu ajutorul cortexului vizual-occipital și centrilor mezencefalici oculo-cefalogiri a poziției normale a corpului în spațiu, în vederea readucerii la poziția normală numai în cazul menținerii ochilor deschiși.

*Reflexele labirinto-kinetice*, declanșate prin excitarea receptorilor din canalele semicirculare sau vestibul, sunt sub dependența atât a nucleului roșu mezencefalic, prin fasciculele sale rubro-spinale, cât și sub dependența căilor eferente motorii, distribuite mușchilor gâtului, membrilor și șanțurilor vertebrale.

Dintre acestea, rețin atenția reflexele care intervin pentru menținerea echilibrului în timpul deplasărilor într-un vehicul care circulă cu o accelerație unghiulară sau liniară (reacția liftului), prin accelerarea sau frânarea bruscă ori luarea curbilor în loc. Tot în cadrul acestor reflexe sunt incluse și cele declanșate prin învârtirea rapidă a corpului (poziția de discobol) sau în cazul eliminării bruște a punctelor de sprijin al membrilor inferioare (reacția de pregătire pentru săritură). De menționat că reacția de pregătire la săritură se asociază reflexelor statokinetice, întrucât reprezintă o formă particulară a reflexelor labirintice de progresie, care pun membrele într-o poziție ce declanșează reacția de sprijin de îndată ce ele ating solul.

Rolul axului cerebro-spinal și, în special, al mezencefalului în activitatea reflexă tonigenă este, după cum se știe, mai pregnant evidențiată prin practicarea experimentală a unor secțiuni de-a lungul axului cerebro-spinal, din care cea transrubrică (intercoliculară Sherrington) este însoțită de o așa-zisă „rigiditate de decerebrare” reprezentată de flexiunea statokinetică sau persistența doar a reflexelor de redresare a gâtului. Un astfel de sindrom s-ar datora unei hipertonii marcate a mușchilor extensori antigravitaționali, drept consecință a unei hiperactivități alfa-gamma, în care formațiunea reticulată activatoare, nucleul roșu și, în special, substanța neagră a mezencefalului ar fi cu precădere implicate (vezi funcțiile senzoriale și motorii ale SNC, fiziologia posturii și locomoției umane).

## 20.15. SOMNUL ȘI VEGHEA

Somnul este un act comportamental ciclic (reversibil), determinat de nevoia imperioasă de repaus și concretizat prin suprimarea parțială a sensibilității și funcțiilor conștiente de relație, rezoluție musculară, re-

ducerea funcțiilor vegetative și activitate onirică. Posibilitatea de revenire imediată din această stare este criteriul fundamental care diferențiază somnul de altă stare de pierdere a reactivității critice (sincopa, coma, hipnoza, absența epileptică și narcoza). Un alt criteriu de diferențiere a stării de somn, de comă și narcoză îl reprezintă păstrarea unui anumit grad de integrare senzorială.

Subiecții privați de somn acuză oboseală și o stare de disconfort. După câteva zile de insomnie, performanțele psiho-motorii diminuează, apar semne de oboseală mentală, așa încât somnul pare să aibă un rol reparator al sistemului nervos. Suprimând funcțiile de relație cu mediul înconjurător și lăsând intacte pe cele vegetative, de întreținere a proceselor vitale, somnul permite refacerea potențialului energetic și funcțional al organismului, în vederea reluării activității sale normale odată cu trecerea la starea de veghe. În acest sens, se spune că „nu dormim pentru că suntem obosiți, ci pentru a nu ajunge în stare de oboseală”.

Ca manifestare periodică de repaus, somnul fiziologic este un fenomen ritmic legat de alternanța zi-noapte și ocupă aproximativ o treime din viața noastră.

Structurile reticulate activatoare de la nivelul trunchiului cerebral au un rol deosebit în condiționarea activității atât în sfera vegetativă, cât și în viața de relație. Sistemul reticulat activator ascendent deține un rol important și în realizarea unor aspecte comportamentale din starea de veghe.

Scăderea activității sistemului reticulat ascendent (dezactivarea) diminuează tonusul cortical, reduce reflectivitatea și motricitatea spontană, scade tonusul simpatic și îl crește pe cel parasimpatic. Aceste manifestări apărute ca urmare a scăderii activității formațiunii reticulate sunt regăsite în cursul somnului. Cum structurile spinale și corticale au sensibilitate diferită la descărcările reticulate, anumite funcții vor fi mai profund afectate, în timp ce altele vor fi mai puțin influențate, prin diminuarea activității substanței reticulate. Așa se explică de ce funcțiile de relație sunt profund afectate, în timp ce funcțiile vegetative sunt mai puțin modificate.

Somnul este un comportament instinctiv. Faza preparatorie a somnului poate fi considerată ca o stare de apetență. Satisfacerea nevoii de somn este la fel de importantă ca și a celorlalte necesități fundamentale (foame, sete etc.) care declanșează comportamente instinctive adecvate.

## 20.15.1. ETAPELE DE DESFĂȘURARE A STĂRII DE SOMN

*Faza de adormire.* În timp ce stările de veghe susținută și somn instalat se pot identifica cu ușurință, recunoașterea etapelor de trecere de la veghe la somn este dificil de precizat. Aceste etape sunt uneori mai evidente, dar alteori se desfășoară cu o rapiditate mai mare

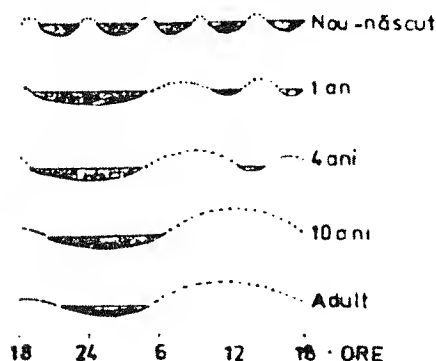


Fig. 565. Evoluția alternanței stărilor de veghe și somn la om, în cursul dezvoltării ontogenetice.

și aceasta în funcție de condițiile fiziologice în care se găsește subiectul dat (oboseală, altitudine etc.). În general, aceste etape care se interpun între starea de veghe și somn sunt cunoscute sub numele de faza de adormire și care, din punct de vedere subiectiv, se caracterizează printr-o stare de toropeală, apatie, torpoare și, în cele din urmă, printr-o senzație de plutire. Activitatea voluntară diminuează, vorbitul se aude, dar nu se înțelege ceea ce se vorbește, percepțiile vizuale și auditive devin fără semnificație, mecanismele asociative persistă, dar fără participarea intelectuală.

În această perioadă apar imagini hipnagogice, cu caracter simbolic sau în legătură cu stimulări exterioare. De asemenea, pot să apară mioclonii fără semnificație patologică, respirație periodică, mișcări sacadate ale ochilor, căderea pleoapelor etc.

Durata somnului în decursul a 24 de ore este diferită în funcție de vârstă. Astfel, la nou-născut, somnul ocupă 22 de ore, la 3 luni 18 ore, la 6 luni 16 ore și descrește apoi după o curbă liniară, pentru ca la vârsta de 20 de ani să cuprindă 8 ore din nictemer și să se mențină la această valoare în tot cursul vieții. Desigur, durata de somn variază de la o persoană la alta, de la 6 la 9 ore, și se desfășoară după vârsta de un an aproape exclusiv noaptea (fig. 565).

Trezirea spontană poate fi considerată ca o etapă inversă adormirii.

**Starea de somn.** Somnul se caracterizează printr-o serie de manifestări particulare somatice și vegetative, iar profunzimea sa este evaluată în funcție de amplitudinea acestor fenomene care îl însoțesc. De obicei, se urmărește gradul de excitabilitate a subiectului respectiv, prin intensitatea stimulului senzorial (auditiv, tactil) necesar pentru a provoca trezirea. Un alt indicator al profunzimii somnului îl reprezintă traseul electroencefalografic.

Se observă din figura 566 că somnul atinge gradul cel mai ridicat de profunzime către sfârșitul primei ore, pentru ca apoi să descrească succesiv.

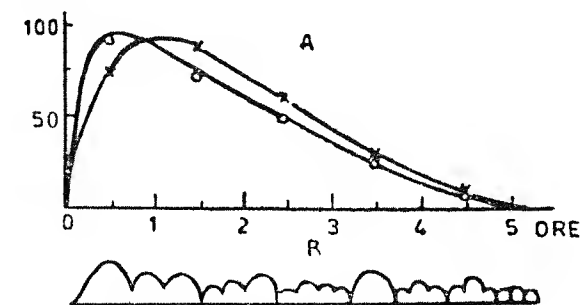


Fig. 566. Evoluția profunzimii somnului. A: Reprezentarea grafică a paralelismului dintre evoluția traseului cu unde delta (cerculețe) și a pragului stimulului auditiv capabil să trezească organismul (x). B: Variația pragului de excitabilitate auditivă în cursul somnului nocturn (Kleitman, 1939).

**Semne caracteristice somnului.** *Activitatea motorie.* Semnele cele mai caracteristice privind motilitatea organismului în timpul somnului sunt absența mișcărilor spontane și scăderea tonusului muscular. Înregistrările electromiografice pun în evidență o scădere importantă a tonusului de repaus, dar fără ca acesta să dispară complet. Fiecare subiect adoptă anumite poziții caracteristice în timpul somnului și aceasta demonstrează că tonusul muscular este prezent la anumite grupe musculare. Studii actografice pun, de asemenea, în evidență faptul că în timpul somnului nu există decât o imobilitate relativă.

În ceea ce privește activitatea reflexă, se observă că reflexele osteotendinoase sunt deprimare când subiectul este bine adormit, în timp ce în faza de adormire aceste reflexe sunt exagerate. Reflexele de apărare (flexiune) persistă mult timp la subiectul adormit.

Controlul cortical al anumitor mișcări automate este scăzut sau chiar suprimat în cursul somnului. Mai ales în perioada de somn profund, se observă o inversare a reflexului cutanat plantar (Babinski), o accentuare a reflexului de prehensiune etc. Toate aceste fapte probează diminuarea activității corticale, care caracterizează starea de somn.

**Manifestări vegetative.** Modificările activității organelor interne în cursul somnului sunt mai puțin evidente, așa încât aprecierea lor se realizează adesea cu dificultate. Această dificultate este cu atât mai pronunțată, cu cât în majoritatea cazurilor ele se suprapun peste variațiile nictemerale ale funcțiilor vegetative. În general, în timpul somnului se produce o scădere a tonusului simpatic și o creștere a celui parasimpatic.

În activitatea aparatului cardio-vascular se observă atât o scădere a frecvenței cardiace, cât și a presiunii arteriale. În ceea ce privește circulația sângelui în diversele regiuni ale organismului, se constată o creș-

tere a circulației superficiale însoțită de modificarea repartiției sângelui în teritoriul visceral.

Secreția sucului gastric scade în timpul somnului, în timp ce la trezire se observă o creștere bruscă. Crește cantitatea de sudoare secretată și aceasta pentru realizarea mai ales a fenomenelor de termoliză.

Frecvența și amplitudinea mișcărilor respiratorii se modifică, de asemenea, în cursul somnului, având drept rezultat creșterea presiunii parțiale a  $\text{CO}_2$  din aerul alveolar.

**Manifestări electroencefalografice în cursul somnului.** Inițiate în urmă cu aproximativ 50 de ani, studiile electro-fiziologice din cursul somnului au adus date prețioase pentru elucidarea și sistematizarea diferitelor faze ale acestuia; în momentul de față reprezintă un instrument de lucru foarte prețios în studierea somnului patologic. Coroborarea datelor electroencefalografice cu acelea obținute prin înregistrarea concomitentă a manifestărilor altor organe (metoda poligrafică) reprezintă o metodă larg utilizată atât pentru precizarea tulburărilor de somn, cât și în urmărirea efectelor terapiei întreprinse. Traseele electroencefalografice arată o evoluție continuă de fusuri și unde lente (delta) în cursul somnului și aspecte tranzitorii particulare. S-a pus în evidență că aspectul electroencefalografic caracteristic pentru cea mai mare parte a perioadei de somn este întrerupt de perioade cu un traseu asemănător cu cel înregistrat în stare de veghe. Datorită acestui fapt se descriu astăzi, din punct de vedere electroencefalografic și comportamental, două tipuri de somn: somn lent și somn rapid.

**Somnul lent** este numit și „clasic” (pentru că a rămas pentru o lungă perioadă de timp singurul descris) sau somn sincronizat, datorită aspectului electroencefalografic caracteristic care îl însoțește. Acesta se caracterizează prin manifestări electroencefalografice descrise în studiile lui Loomis sub formă de fusuri și unde lente. Stadiul respectiv coincide cu mișcări lente și pendulare ale ochilor, menținerea tonusului muscular — în mod particular la mușchii cefei. Fusurile și undele lente se înregistrează în special în regiunile frontale și asociative.

**Somnul rapid** mai este numit și somn paradoxal (Jouvet), întrucât se însoțește de un traseu electroencefalografic asemănător cu cel înregistrat în starea de veghe. Somnul paradoxal se mai numește somn rapid, somn desincronizat, sau REM, *rapid eye movements*. În această perioadă, tonusul muscular este complet dispărut, apar mișcări frecvente și rapide ale globilor oculari și modificări cardio-respiratorii din cele mai marcate. Reflexele miotatice și cutanate sunt deprimare; se observă, de asemenea, mișcări discrete la nivelul extremităților distale ale membrilor. Mioza este deosebit de pronunțată, temperatura la nivelul encefalului crește, trădând o creștere a metabolismului cerebral.

Somnul paradoxal reprezintă aproximativ 18—22% din durata totală a somnului în cursul nopții, apare după o perioadă mai mult sau

mai puțin lungă de somn lent, mai ales către dimineață. Aceste perioade durează 5—30 de minute, se repetă de mai multe ori în cursul somnului la intervale de aproximativ 90—120 de minute.

În timp ce instalarea somnului lent se face progresiv, trecându-se prin stadii diferite, somnul paradoxal survine brusc în 1—2 secunde.

Somnul paradoxal este profund, având pragul de trezire comportamentală mult mai ridicat față de somnul lent. În această perioadă se produc vise; dacă un subiect se trezește în timpul somnului paradoxal, el este capabil aproape de fiecare dată să descrie visul.

Deci, somnul lent și somnul rapid sunt două etape diferite care au substrat morfologic și mecanism de apariție diferit.

Clasic, somnul lent prezintă patru stadii cu aspect particular din punct de vedere electroencefalografic și comportamental.

Prima fază este de adormire (stadiul A); ea se caracterizează prin alternanța de ritm alfa cu ritm rapid, de voltaj scăzut; este faza de somn lejer (fig. 567).

Faza a doua de somn confirmat (stadiul B) se traduce electroencefalografic prin apariția de fusuri pe un fond încă de activitate rapidă. În această fază, vigilența este foarte coborâtă, iar stimulii auditivi, chiar dacă nu sunt capabili din punct de vedere al intensității să producă tre-

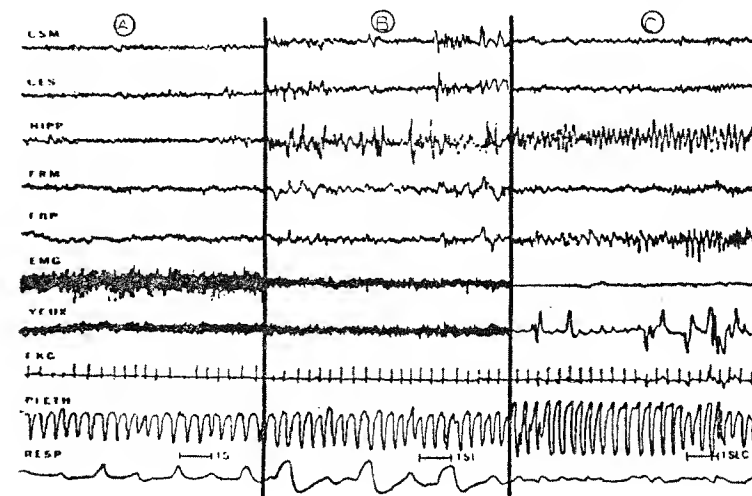


Fig. 567. Înregistrări poligrafice în timpul stadiilor A (veghe), B (somn lent) și C (somn profund). CSM, CES, potențiale corticale. HiPP, hipocamp. FRM, formațiune reticulată mezencefalică. FRP, formațiune reticulată pontină. EMG, electromiogramă. YEUX, mișcarea globilor oculari. ERG, electroretinogramă. PLETH, pletismogramă. RESP, respirație.

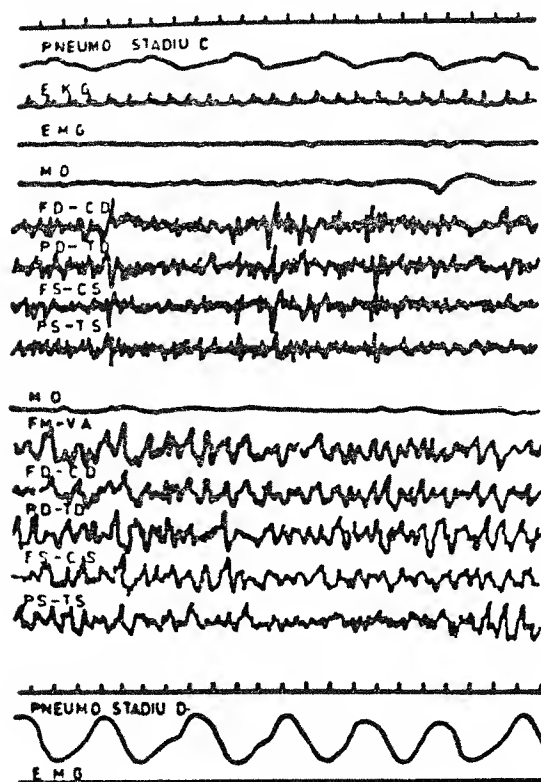


Fig. 568. Evoluția parametrelor funcționale în timpul stadiilor C și D de somn profund. Mo, mișcarea globilor oculari. FD—CD, PD—TD, FS—CS, PS—TS, FM—VA, derivații electroencefalografice.

zirea, se înscriu pe EEG prin două sau trei unde lente și de amplitudine mare (complexul K).

Stadiul al treilea (stadiul C) este de somn profund, caracterizat prin apariția de unde delta lente, în timp ce fuserile își fac prezența din ce în ce mai rar. În această perioadă, doar anumiți stimuli sunt capabili să trezească organismul din somn, cum ar fi strigarea prunelui sau strigătul copilului pentru mamă (fig. 568).

Faza a patra (stadiul D), cunoscută și sub numele de fază de somn profund, cu prag ridicat de trezire, se însoțește de un traseu mai ales cu unde lente.

Unii autori consideră somnul paradoxal ca al cincilea stadiu al somnului nocturn. Această fază de somn paradoxal nu este precedată de fiecare dată la toate etapele descrise anterior. Astfel, după ce trece prin toate fazele, somnul lent este întrerupt de 5—6 ori de perioade de somn paradoxal. Aceste perioade de somn lent și paradoxal formează un ciclu de somn.

## 20.15.2. EFECTELE FIZIOLOGICE ALE SOMNULUI

Somnul are două efecte principale: primul se răsfărge asupra neuronilor înșiși, iar al doilea se repercutează asupra altor structuri din organism. Efectele asupra neuronilor sunt de departe cele mai importante. Starea de veghe prelungită se însoțește de o perturbare progresivă a proceselor de atenție și a manifestărilor comportamentale ale subiectului respectiv. Răspunsul organismului față de situații din mediu devine din ce în ce mai greoi (perioadă de latență mai mare, amplitudine redusă) către sfârșitul zilei (perioadei de veghe). În același timp, se instalează o stare de iritabilitate sau chiar manifestări de tip psihotic dacă perioada de veghe se prelungește mai mult timp. Din aceste exemple rezultă că somnul restabilește „echilibrul” între diferitele părți ale sistemului nervos central. Este probabil ceva asemănător cu ceea ce se întâmplă și în computerele electronice, revenirea gradată la momentul zero (*base line*) după o lungă perioadă de lucru. În absența oricăror probe funcționale sigure, pe baza doar a modificărilor psihologice cunoscute, se poate trage aceeași concluzie, și anume că somnul readuce funcțiile sistemului nervos la capacitățile normale.

Privarea de somn timp de o noapte determină creșterea perioadei de somn în cursul nictemerului următor; este fenomenul de „rebound” al somnului. Privarea exclusivă de somn paradoxal determină același fenomen care interesează somnul desincronizat. Fenomenul de „rebound” observat în cursul somnului, în general, sau al somnului paradoxal, în particular, constituie un argument în favoarea rolului homeostazic al somnului. Este interesant de urmărit acțiunea unor medicamente utilizate în psihiatrie asupra somnului. Neurolepticele folosite în episoadele delirante reduc activitatea onirică, care, în mod obișnuit, este exagerată în aceste stări. În același timp, procesele mentale sunt mult mai coerente, iar halucinațiile dispar. Substanțele halucinogene determină o creștere a duratei fazelor de vis.

Somnul lent pare să fie legat de procese restaurative, în general anabolice. Această ipoteză este susținută de variațiile observate în activitatea secretorie a unor glande endocrine, ai căror hormoni joacă un anumit rol în metabolismul organismului. Astfel, în cursul primelor două ore de somn lent se produce la aproximativ 95% din persoane o creștere importantă a secreției hormonului de creștere. Creșterea secreției de hormon antidiuretic se produce în perioada de timp în care nivelul ACTH și al corticosteroizilor atinge nivelul cel mai scăzut. De asemenea, în această primă perioadă a somnului, când fazele de somn paradoxal sunt încă rare sau de scurtă durată, catabolismul protidic este foarte scăzut, în timp ce procesele anabolice prezintă un maximum de intensitate. Ipoteza cea mai admisă cu privire la rolul somnului paradoxal constă în a oferi, pentru tratamentul sistemului nervos, informațiile cele mai utile acumulate în cursul zilei. Acest tratament dă posibilitatea subiectului să profite cât mai eficace de aceste informații. Cele mai utile informații pentru un organism sunt însă acelea a căror încărcare emo-



țională este cea mai ridicată. În acest sens, se pare că există relații între somnul paradoxal și viața emoțională individuală. De altfel, s-a observat că privarea de somn paradoxal nu perturbă fixarea unor date cu caracter pur cognitiv (memorarea unei liste complete de cuvinte care reprezintă un material mnemonic neutru), dar afectează învățarea unor date care includ și factori emoționali, cum ar fi memorarea unei liste de cuvinte incomplete, care reprezintă un material mnemonic emoțional neobișnuit. S-a observat, de asemenea, că șobolanii, în cursul elaborării unor reflexe condiționate de evitare a unor stimuli nocivi, prezintă o creștere semnificativă a numărului și duratei fazelor de somn paradoxal. Durata nictemerală de somn paradoxal devine normală atunci când performanța a atins un platou. Animalele care au capacitatea scăzută de învățare nu prezintă creșteri ale somnului paradoxal.

Somnul paradoxal pare a fi necesar și pentru asimilarea unor informații neobișnuite, asociate cu o încărcare afectivă.

Asupra funcțiilor somatice, somnul nu are decât efecte moderate, ele fiind rezultatul modificărilor în activitatea sistemului nervos și se manifestă prin scăderea excitabilității. În timpul stării de veghe activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic este exaltată, în timp ce impulsurile nervoase cu destinație musculatură somatică sunt crescute, în vederea realizării unui tonus crescut al musculaturii scheletice. Spre deosebire de starea de veghe, în timpul somnului activitatea simpatică este scăzută, dar tonusul parasimpatic este ocazional crescut. Presiunea arterială scade, frecvența pulsului este mai joasă, vasele cutanate se dilată, uneori activitatea tractului gastro-intestinal crește, iar mușchii intră într-o stare de relaxare completă. În același timp, metabolismul bazal scade cu aproximativ 10—20%.

### 20.15.3. MECANISME DE PRODUCERE A SOMNULUI

Datele clasice descriu sistemul reticulat ca reprezentând numitorul comun atât al proceselor din cursul somnului, cât și din starea de veghe. Astfel, creșterea excitabilității sistemului reticulat activator este însoțită de comportament caracteristic stării de veghe și desincronizare electroencefalografică, în timp ce scăderea excitabilității acestuia determină apariția somnului sau comă cu sincronizare EEG.

**Formațiunea reticulată.** Numeroase cercetări experimentale au pus în evidență că în sistemul reticulat există anumite zone care, prin stimulare, produc desincronizare electroencefalografică, dar care nu se suprapun zonelor care induc comportamentul de veghe. În consecință, se consideră sistemul reticulat ca fiind format din mai multe regiuni, care au rol în reglarea diferitelor stări comportamentale din timpul somnului și stării de veghe (fig. 569). Totuși, pentru realizarea stării normale de

veghe la animalul intact, sistemul reticulat trebuie privit ca o unitate funcțională.

Starea de veghe fiind rezultatul proiecției difuze la nivel cortical a influxurilor prin intermediul sistemului reticulat activator ascendent, se pune întrebarea: somnul este un fenomen pasiv, rezultat al lipsei de activitate a acestui sistem sau există un alt sistem a cărui activitate este antagonică primului? În acest din urmă caz, somnul se consideră a fi un fenomen activ, rezultat al activității neuronale din diversele regiuni ale sistemului nervos central.

Somnul privit ca un fenomen pasiv era interpretat, chiar după evidențierea sistemului reticulat activator, ca un proces de deaferentare a cortexului cerebral. În aceste condiții, nu s-a putut explica însă ritmicitatea sa zilnică. Somnul cu unde lente poate, în anumite cazuri, să urmeze după diminuarea activității formațiunii reticulate. Somnul nu înseamnă neapărat absența stării de veghe, de vigilență, fiind diferit de starea de narcoză sau de comă, care au în comun doar pierderea stării de conștiință și sincronizare electroencefalografică ca urmare a diminuării activității sistemului reticulat activator ascendent.

Un subiect poate să adoarmă spontan fără să existe o deaferentare reticulată prealabilă, adică o reducere a volumului de aferențe activatoare la nivelul formațiunii reticulate.

Tot mai mulți cercetători cred astăzi că somnul este un fenomen activ, întrucât excitarea unor anumite regiuni din SNC (zone sau centri) produce alături de sincronizare electroencefalografică și semne comportamentale de somn. Dintre aceste zone, unele au rol în producerea somnului lent, iar altele în somnul profund.

**Alte structuri nervoase responsabile de apariția somnului.** Numeroase date experimentale evidențiază rolul unor structuri nervoase în inducerea comportamentului de somn și a componentelor sale electroencefalografice. De altfel, s-a observat că părțile rostrale ale două prepa-

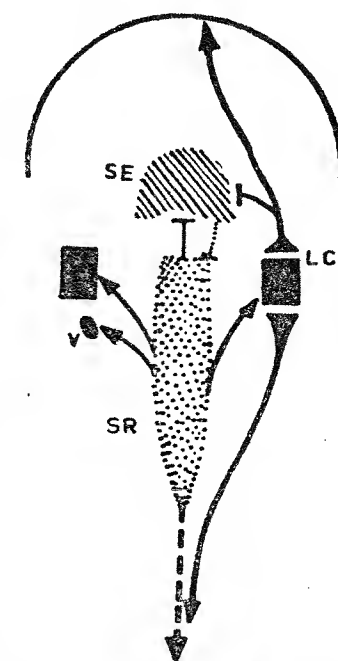


Fig. 569. Reprezentarea schematică a structurilor responsabile de producerea etapelor somnului (Jouvet, 1967). Zona punctată, sistemul rafeului (SR) responsabil de declanșarea somnului lent. LC, locus coeruleus, responsabil de inhibiția tonusului muscular din timpul somnului paradoxal (săgeată continuă descendentă). Zona hașurată, sistemul de veghe mezencefalic. Săgețile dintre SR—LC corespund declanșării somnului paradoxal de către somnul lent. SE, sistemul de trezire. V, nucleul vestibular.

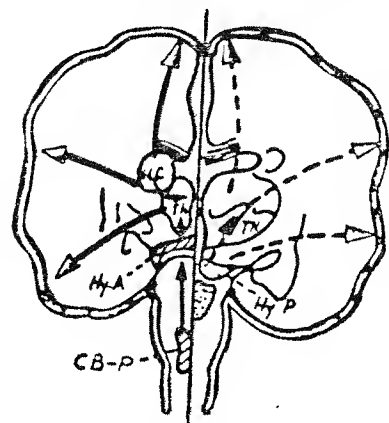


Fig. 570. Schema mecanismelor reticulo-corticale ale stărilor de veghe și somn lent. Liniile discontinue, sistemul de veghe [formațiunea reticulară, hipotalamusul posterior (Hy. P), talamusul median (TH)]. Liniile continue, sistemele hipnogene de sincronizare [centrii bulbo-pontini (CB-P), hipotalamusul anterior (Hy. A), talamusul median, nucleul caudat (NC)].

Dintre structurile cu rol în apariția somnului cu unde lente (structuri sincronizate), amintim: diencefalul, trunchiul cerebral, zona bazală a creierului anterior etc. (fig. 570).

**Zona diencefalică** responsabilă de inducerea somnului se află lateral de pars intermedia, cuprinzând și o parte din nucleul intralaminar. Această arie a fost numită zonă hipnogenă, atribuindu-i-se rol de inhibiție a sistemului reticulat activator ascendent. Dacă se stimulează (în anumite condiții) acest centru apar o serie de manifestări caracteristice stării de somn, însoțite de sincronizare EEG.

O altă zonă responsabilă de apariția sincronizării electroencefalografice se află în formațiunea reticulară a trunchiului cerebral la nivelul nucleului tractusului solitar și al nucleului reticular ventral. Acțiunea hipnogenă a acestor structuri pare să se exercite fie direct, inhibând SRA, fie indirect, contracarând influențele excitatoare ale acestui sistem la un nivel mai înalt sau, în sfârșit, antrenând structurile sincronizatoare diencefalo-corticale.

**Zona bazală a creierului anterior** este, de asemenea, capabilă să producă un fenomen de sincronizare electroencefalografică. Date recente au pus în evidență că stimularea zonei bazale a creierului anterior produce inhibiția neuronilor din sistemul reticulat activator ascendent. De fapt, acest centru are o importanță mai mare în inducerea fenomenelor ca-

rate al căror nevrax a fost secționat transversal (primul la nivel intercoliclar, altul la nivel medio-pontin, pretrigeminal) și care primesc aferențe sensibile identice, prezintă comportament electroencefalografic opus. Primul este caracterizat printr-un traseu continuu sincronizat, în timp ce al doilea oferă un aspect constant desincronizat. Hipervigilența structurilor nervoase rostrale la preparatul cu secțiune medio-pontină nu poate fi explicată decât prin absența unui centru hipnic capabil să inhibe substanța reticulară facilitatoare, mai abundentă la acesta decât la animalele cu secțiune intercoliclară. Deci, faptul că somnul se aseamănă într-un tot cu un comportament a sugerat căutarea evidențierii unui centru nervos care ar fi responsabil de acest proces. Acest centru ar avea rol de modulare activă a tonusului reticulat și, implicit, cortical, prin influențe ascendente și descendente.

racteristice somnului decât ceilalți centri răspunzători de procesul de sincronizare electroencefalografică.

Regiunea preoptică, parte componentă a zonei bazale a creierului anterior, ar primi aferențe hipnogene atât de la cortexul temporal (piriform și prepiriform), cât și de la cortexul frontal (regiune orbitală sau cingulară anterioară). De la nivelul acestei răspântii pornește o cale hipnogenă, care, prin intermediul hipotalamusului lateral, ajunge în formațiunea reticulară mezencefalică. Astfel, zona bazală a creierului anterior ar realiza legătura cu centrul bulbar de sincronizare, amintit mai sus.

În afara acestor centri cu rol în declanșarea și menținerea stării de somn, au mai fost incriminate și alte zone nevraxiale, cum ar fi nucleul caudat, cortexul cerebral etc.

**Structuri nervoase responsabile de somnul paradoxal.** După cum s-a văzut, în timpul perioadei de somn paradoxal apar o serie de manifestări care reclamă intervenția a numeroase căi nervoase.

Centrul care declanșează somnul paradoxal este localizat în formațiunea reticulară pontină, de unde și numele de somn rombencefalic. Acesta cuprinde o serie de structuri necesare desincronizării electroencefalografice, mișcărilor rapide ale globilor oculari și hipotoniei musculare.

S-au descris doi nuclei cu importanță particulară pentru desincronizarea EEG din cursul somnului paradoxal: nucleul reticular pontin oral și nucleul reticular pontin caudal.

Lezarea acestor nuclei determină dispariția fazelor de somn paradoxal fără să modifice somnul lent. Fenomenul de activare corticală din această fază a somnului se pare că se realizează pe aceleași căi prin care se produc reacțiile de trezire — *arousal reactions*.

Mișcările rapide ale globilor oculari din timpul somnului paradoxal sunt dependente de nucleii vestibulari care, la rândul lor, sunt în legătură cu centrii de comandă din mezencefal.

Inducerea hipotoniei musculare este legată de activitatea de la nivelul nucleului locus coeruleus. Hipotonia musculară se realizează prin inhibiția reflexelor mono- și polisynaptice medulare.

Din datele prezentate anterior rezultă că, în timp ce structurile responsabile pentru somnul rapid sunt bine delimitate la nivelul protuberanței,

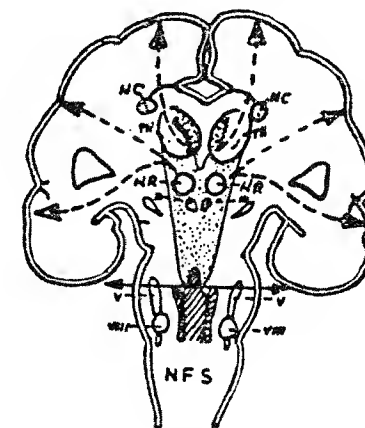


Fig. 571. Diagrama structurilor implicate în fenomenele de sincronizare și desincronizare: sistemul reticulat activator ascendent și sistemul reticulat talamic (săgeată întreruptă); sistemele de sincronizare bulbo-pontin și talamic (hașurat). NC, nucleul caudat. NR, nucleul roșu. TH, talamus. NFS, nucleul fasciculului solitar. V, nucleul vestibular, VNI, nucleul vestibular inferior.

formațiunile nervoase capabile să producă somnul lent sunt mai puțin conturate (fig. 571).

Un alt fapt care trebuie reținut este că somnul paradoxal prezintă expresia unui proces activ.

Se pare că somnul nou-născutului are la bază mecanisme diferite față de cel al adultului. În timpul somnului, nou-născutul prezintă o stare permanentă de secuse musculare ale întregului corp; între secuse apare o stare de atonie musculară completă, de aceea somnul nou-născutului poartă denumirea de somn seismic. Din a doua săptămână de viață post-natală se pot identifica la pisică două tipuri de somn, fiecare caracterizat prin activitate corticală diferită.

#### 20.15.4. MECANISME NEURO-CHIMICE IMPLICATE ÎN SOMN ȘI VEGHIE

Preocupări în această direcție există încă din antichitate, când, pe baza unor observații, s-au emis diverse ipoteze, dominate de nota mistică a vremii. Una dintre acestea considera instalarea somnului ca o consecință a retragerii sângelui din vase (Alcmeon). Această ipoteză este preluată ulterior, atribuindu-se arterelor de la nivelul gâtului, în virtutea acestui fapt, numele de artere carotide (fiind capabile să realizeze o irigare mai bogată sau mai precară a creierului, acestea ar determina starea de veghe și, respectiv, de somn).

La începutul secolului nostru, s-a atribuit  $\text{CO}_2$  rol hipnogen, iar, ulterior, a fost incriminată o hipnotoxină necesară pentru a se induce somnul (Pieron, 1912).

Abia în ultimii ani s-a izbutit să se izoleze din sângele venos cerebral al iepurilor o substanță de natură proteică (Monnier și colab., 1964), care, injectată apoi intravenos sau în ventriculii cerebrali la alte animale, a determinat instalarea somnului pentru o perioadă de timp. Această substanță, a cărei structură chimică nu a putut fi încă precizată, a fost numită sugestiv „factorul hipnogen delta”.

Concomitent cu aceste studii care au pus în evidență factorul hipnogen în sângele efluent cerebral, cercetările întreprinse de grupul condus de Papenheimer studiază prezența unor eventuali factori hipnogeni în lichidul cefalorahidian. Acești cercetători au identificat în lichidul cefalorahidian al caprelor private de somn o proteină cu greutate moleculară mică (factorul S). Această substanță administrată la șobolani a crescut semnificativ durata somnului, dublată de scăderea activității motorii pentru o durată de aproximativ 6 ore.

Substanța respectivă este diferită de toate celelalte substanțe mediatore din creier care-și dispută în prezent candidatura ca factori umorali ai somnului. Dintre acestea face parte, în primul rând, acetilcolina, având acțiuni neuro-sedative și hipnogene. Este știut faptul că formațiunile encefalice sunt foarte bogate în acetilcolină și că pentru eliberarea acestui mediator  $\text{Ca}^{2+}$  este absolut necesar. Rolul  $\text{Ca}^{2+}$  în mediația colinergică din timpul somnului a fost demonstrat indirect de Ma-

rinescu, Sager și Kreindler, care au semnalat efectele hipnogene produse de administrarea intraventriculară de  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ .

Principalii factori folosiți pentru codificarea chimică și echilibrul funcțional de către creierul uman sunt acetilcolina și noradrenalina. Prezența în cantități mari atât a enzimelor formatoare, cât și inactivante pentru cele două substanțe mediatore, dublată de acțiunile lor antagonice la nivelul diverselor teritorii cortico-subcorticele constituie argumente în favoarea unui asemenea punct de vedere.

Interesant este faptul că noradrenalina, ca și adrenalina, de altfel, acționează nu numai în sens activator la nivelul formațiunii reticulate mezencefalo-diencefalice, ci și în sens invers, inhibitor, în teritoriul reticulat pontin. S-au acumulat numeroase date care precizează că DOPA, noradrenalina și adrenalina sunt implicate în desfășurarea somnului paradoxal.

În prezent, datorită cercetărilor întreprinse de Jouvett și colaboratorii săi, se admite că, spre deosebire de faza paradoxală (profundă) a somnului, care pare a fi predominant catecolaminică, somnul superficial (lent) s-ar datora serotoninei (hormonul somnului). Între catecolamine și serotonină se pare că există un sinergism metabolic și funcțional. De reținut că monoaminoxidaza (MAO) este principala enzimă degradativă a ambelor amine biogene și că efectele lor hipnogene se însumează pentru a permite trecerea de la somnul superficial la faza sa profundă.

Somnul, ca fenomen activ, se datorește, după Jouvett, acțiunii inhibitorii succesive a serotoninei și catecolaminelor din trunchiul cerebral, mai exact din nucleii ponto-reticular oral și caudal ai formațiunii reticulate pontine.

Abolirea activității conștiente corticale în somnul fiziologic s-ar datora, după această concepție, inhibării formațiunii reticulate activatoare ascendente de către acești nuclei, cu participarea serotoninei și a catecolaminelor ca factori determinanți ai intrării în stare de hiperactivitate a sistemului hipnogen ponto-reticulat. Fenomenul de suprimare temporară a funcțiilor conștiente de relație din cursul somnului nu înseamnă, așadar, lipsa de activitate cerebrală sau simpla deaferentare produsă prin blocarea pasivă a sistemului reticulat activator ascendent de către hipnotoxinele fatigante, cum se credea altădată. Putem considera, deci, că somnul este un proces neuro-chimic activ, la care participă aminele biogene inhibitoare de la nivelul trunchiului cerebral, cu răsunet corespunzător atât ascendent, cât și în sens descendent.

Dintre celelalte substanțe biologice active prezente în țesutul cerebral, este de reținut acidul gamma-aminobutiric (GABA), rezultat din decarboxilarea acidului glutamic. Concentrația sa crește în timpul somnului, grăbind apariția de unde lente caracteristice primei faze a acestuia. GABA ar acționa prin derivatul său hidroxiilat și gamma-butirolactona prevăzută cu acțiuni inhibitoare mai puternice.

De un interes teoretic și practic crescând se bucură în ultimul timp nucleotidele ciclice, ca mesager biochimic posibil al efectelor neuro-hormonale exercitate de catecolamine, serotonină și hormoni, în ge-

neral. În timp ce acțiunile centrale ale catecolaminelor par mediate la nivel neuronal de cAMP, cele ale acetilcolinel se realizează cu participarea cGMP. S-a observat mai întâi că privarea de somn paradoxal se însoțește de creșterea conținutului în adenzină al creierului, iar administrarea adenozinei în ventriculii cerebrali este urmată de apariția somnului cu particularitățile comportamentale și electrice caracteristice.

Privațiunea de somn este utilizată astăzi ca metodă de studiu, în scopul descifrării bazelor metabolice și umorale ale somnului. La voluntari s-a putut prelungi privațiunea de somn până la 264 de ore. Dezechilibrele metabolice și alterările histo-chimice care survin se ascmăna foarte mult cu cele descrise în bolile mintale.

Din această foarte succintă trecere în revistă a factorilor neuronal implicati în apariția stării de somn, rezultă că, deși nu s-a făcut încă pasul hotărâtor în domeniul cunoașterii mecanismelor biochimice intime de producere a somnului, există suficiente date experimentale care pot fi utilizate ca bază de plecare pentru cercetări viitoare.

#### 20.15.5. VISELE

Până nu de mult, viscele erau considerate ca parte integrantă a somnului. S-a observat însă că, din punct de vedere electroencefalografic, visul reprezintă o adevărată stare de veghe corticală, poate cea mai intensă, care contrastează cu intensitatea suprimării stării de veghe.

Din punct de vedere psihologic, visele reprezintă o trezire exclusivă în lumea interioară (o evocare a unor trăiri proprii), spre deosebire de starea de veghe, care deschide subiectului porțile către lumea exterioară.

După cercetările întreprinse de Jouvet (1962), s-a întrevăzut o strânsă legătură între faza paradoxală a somnului și activitatea onirică. S-au descris, ulterior, numeroase corelații electroencefalografice și comportamentale (mișcările rapide ale globilor oculari) între somnul paradoxal și vise. Nu se poate pune însă semnul egal între somnul profund și vise, întrucât nu se visează de fiecare dată când apare faza de somn profund. De asemenea, fătul și nou-născutul visează, deși nu au încă amintiri. În acest context, se crede că structurile nervoase responsabile cu activitatea onirică sunt organizate precoce, dar funcționează „în gol” atât timp cât copilul nu are bagaj de amintiri. Astfel, somnul paradoxal îmbracă aspectul de arhisomn, în timp ce somnul lent — de neosomn, cu rol în mod deosebit de a pune în repaus complet activitățile intelectuale.

Se pot considera, deci, visele ca o formă de activitate mintală din cursul somnului. În acest fel, amintirile înmagazinate în stare inconștientă în creier fac să reapară solicitările umorale sau excitațiile intero-, extero-, proprioceptive sau nociceptive, încă eficace în ciuda repausului senzorial.

În stare de veghe, nenumărate mesaje nervoase, oricare ar fi natura lor, se suprapun capitalului senzitiv-senzorial rezidual, se organizează în sistemele specifice și se asociază într-o ordine logică. În cursul somnului, modificările produse dezorganizează aceste funcții cerebrale și le

fac tributare hazardului, imprimând viselor caracter de instabilitate, bizarerie și incoerență. Starea de vis este acompaniată de un oarecare grad de conștiență, susceptibil să lase urme mai mult sau mai puțin importante și durabile în memorie.

În aceste circumstanțe, s-a ivit întrebarea: faza paradoxală trebuie să fie inclusă ca parte integrantă a somnului? Răspunsul poate fi dublu, întrucât anumite aspecte comportamentale și absența totală a vigilenței îi conferă atribute de stare de somn, în timp ce aspectul electroencefalografic este foarte apropiat de cel de vigilență activă.

#### 20.15.6. STAREA DE VIGILENȚĂ

După trezirea spontană sau provocată apare starea de vigilență. Vigilența reprezintă un nivel foarte ridicat de eficacitate fiziologică a organismului și care îi dă posibilitatea acestuia să fie informat cu tot ce se întâmplă în mediul extern și intern, în vederea adaptării la circumstanțele în care se găsește.

În vorbirea curentă, a fi în stare vigili înseamnă a urmări foarte de aproape evenimentele care îl privesc (atenție), în vederea unui eventual răspuns (reacția de alertă) sau care îi acordă posibilitatea organismului de a pregăti cu grijă ceea ce are de făcut. În acest context, starea de veghe prezintă grade diferite de vigilență, care se întind de la repausul vigili (destindere, relaxare), până la cea mai înaltă concentrare mintală.

Mecanismul stării vigile se confundă cu al stării de veghe.

Ceea ce trebuie menționat este faptul că formațiunea reticulată prin mecanisme de *feed-back* gradează vigilența în funcție de stimulii din mediul extern, de activitatea somatică și vegetativă, de modificările compoziției chimice a mediului intern etc. Putem grupa, astfel, factorii care intervin în realizarea stării vigile în două grupe: senzitiv-senzoriali, ca urmare a recepționării diversilor stimuli, și hormonal — umorali, între care intervenția adrenalinei este capitală.

După cum s-a văzut, formațiunea reticulată nu intervine în exclusivitate la realizarea stării de veghe, ea se comportă ca un colector al nenumăratelor mesaje ascendente în vederea activării cortexului cerebral, dar, în același timp, ea primește influențe corticale care exercită rol de supremație. Telencefalul nu răspunde pasiv la incitațiile activatoare ale formațiunii reticulate, el participă prin activitatea sa la producerea stării de veghe.

Și alte structuri participă la apariția stării de veghe și la întreținerea ei. Dintre acestea, un rol important îl are hipotalamusul posterior.

#### 20.15.7. PERIODICITATEA NICTEMERALĂ A STĂRIILOR DE VEGHE ȘI SOMN

Stările de veghe și somn se realizează la homeoterme datorită ritmului solar, așa încât majoritatea celor care sunt în stare de veghe în cursul zilei dorm noaptea. Acest ritm este mai puțin evident la așa-zisele

animale nocturne. La om, viața în colectiv, obișnuințele sociale și individuale, împrejurările zilnice fac să varieze orarul somnului.

De fapt, alternanța stărilor de veghe și de somn se înscrie într-un aspect mult mai general, al așa-numitelor ritmuri nictemerale sau circadiene. La mamifere, în afară de alternanța între starea de veghe și cea de somn, a variațiilor periodice ale activităților motorii și intelectuale, consecință a acestora, se cunosc în jur de 40 de alte ritmuri. Dintre acestea, menționăm pe cele ale temperaturii centrale, frecvenței cardiace și respiratorii, consumului de oxigen, metabolismului de bază, nivelului glicemiei, eliminărilor urinare, sudorației, secreției corticosteroidale, vitezei de multiplicare a celulelor în diverse țesuturi etc.

Schematic, putem distinge două tipuri de ritmuri zilnice:

— ritmuri exogene, întreținute de variațiile nictemerale ale factorilor din mediul extern;

— ritmuri endogene, întreținute de organismul însuși. Totul se petrece ca și cum un „orologiu intern” reglează periodicitatea circadiană a funcțiilor. „Orologiul intern” se derulează în raport cu timpul astronomic.

Totuși, factorii din mediul extern au o importanță deosebită pentru aceste ritmuri endogene. Astfel, la oamenii care au rămas o perioadă mai lungă de timp în subteran s-a produs un defazaj progresiv al mai multor ritmuri raportate la perioada de 24 de ore a timpului local. Factorii din mediul extern se comportă ca sincronizatori, ei nu creează ritmuri biologice, dar le subordonează ritmului nictemeral (solar). Viața socială este pentru om cel mai puternic sincronizator, integrând fazele de activitate și cele de repaus în perioada de 24 de ore și repartizându-le pe baza alternanței zi-noapte cu ajutorul ceasului biologic. Cel mai elocvent exemplu este dat de activitatea oamenilor în regiunile arctice, unde lumina solară este aproape continuă. Factorul timp deține un loc important și în patologie.

Deci, expresia de „orologiu intern” nu poate avea sens fiziologic, întrucât nici un mecanism nervos sau umoral nu poate crea singur ritmuri circadiene. Acestea sunt autoîntreținute în fiecare celulă, țesut sau organ, contractând diferite legături între ele.

Alternanța între starea de veghe și cea de somn este cel mai evident ritm în ceea ce privește periodicitatea zi-noapte.

**Starea de veghe și conștiință.** Conștiința este sentimentul pe care îl are orice subiect despre mediul extern, organismul său și despre „Eul” său. Cunoașterea lumii externe este rezultatul activității reflectorii a organelor senzoriale, care sunt capabile să recepționeze excitații din mediu și să-i transforme în senzații (cortexul cerebral). În funcție de semnificația lor, motivație și gradul de repetiție, acestea vor fi integrate prin atenție, interes și judecată înainte de a fi memorizate. Recunoașterea corpului și a componentelor sale este rezultatul unor senzații subconștiente sau extraconștiente interne (cinestezice) și externe, care conferă fiecărui individ imaginea propriului organism și, de asemenea, îi furnizează informații asupra comportamentului față de sine însuși și față de

mediul în care trăiește. Prin conștiința „Eului” se înțelege capacitatea de gândire, cu raționamentul și logica proprie, cu deducțiile creatoare ale vieții interioare și de conducere a actelor voluntare. Toate aceste procese au cea mai înaltă manifestare sub forma limbajului vorbit sau scris, specific numai omului. Aceste stări majore ale conștiinței sunt produsul activității nervoase superioare, făcând posibile gândirea, ideea și inteligența pe baza informațiilor stocate, a integrării și a prelucrării lor.

Rezultă că între starea de veghe și conștiință există legături foarte strânse, întrucât una din manifestările de bază ale somnului este tocmai ruperea temporară a organismului de lumea exterioară.

Starea de veghe este un fenomen fiziologic cu substrat morfologic, localizat la nivelul creierului, în timp ce conștiința este un fenomen psihologic fără substrat morfologic, dar care este rezultatul celor mai înalte procese de integrare nervoasă.

## 20.16. REGLAREA COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

În condiții de sănătate, există un echilibru perfect între nevoile organismului în substanțe alimentare și aportul acestora, echilibru reglat pe cale neuro-umorală, cu participare atât somatică, cât și vegetativă.

Aportul alimentar este controlat de un mecanism pondero-static de scurtă și de lungă durată.

Mecanismul de scurtă durată asigură controlul ingestiei de hrană cu ocazia fiecărui prânz, prin intermediul cuplului foame-sațietate.

Mecanismul de lungă durată asigură echilibrul dintre depunerea de rezerve tisulare a factorilor nutritivi și mobilizarea acestor rezerve în vederea utilizării.

### 20.16.1. MECANISMUL DE SCURTĂ DURATĂ AL REGLĂRII APORTULUI ALIMENTAR

Comportamentul alimentar este polarizat în jurul a trei senzații majore, și anume: foamea, sațietatea și setea (aceasta din urmă va fi tratată separat).

Ca semnal subiectiv al necesității obiective de alimentare, foamea este cunoscută prin necesitatea imperioasă a ingerării de alimente, asociată cu o stare de încordare generală și chiar de agitație, irascibilitate, senzație de gol, apăsare sau durere epigastrică, datorate contracțiilor în gol ale stomacului.

În condiții de privațiune alimentară, foamea se accentuează în primele zile, însă cu timpul dispare.

Consumul de alimente în cantitate suficientă duce la dispariția senzației de foame și înlocuirea ei cu o altă senzație de plăcere, euforizantă, numită sațietate. Apariția acestei senzații limitează consumul de

alimente și nu permite depășirea posibilităților digestive și metabolice ale organismului.

Cercetările mai vechi, efectuate de Cannon, cu privire la mecanismul senzației de foame au justificat apariția acesteia datorită mișcărilor foarte vii ale stomacului și creșterii presiunii intragastrice. S-a dovedit însă că peristaltica gastrică exagerată reprezintă doar un fenomen asociat senzației de foame. S-a încercat apoi să se explice senzația de foame prin hipoglicemie. Teoria nu a fost admisă la timpul respectiv datorită imposibilității de a explica faptul că diabeticii care au glicemia crescută prezintă totuși o senzație imperioasă de foame. Studii de fiziologie, devenite acum clasice, au arătat că rolul decisiv în apariția senzației de foame îl are participarea obligatorie a unui centru situat în hipotamusul lateral (HL). Lezarea experimentală a acestuia determină afagie, slăbire și moarte prin inanție.

În cazul stimulării sale, se produc efecte inverse, de hiperfagie și îngrășare. În hipotamusul lateral sosesc informații atât prin aferențele senzoriale periferice (olfactive, gustative, vizuale etc.), cât și de la nucleul ventro-median din hipotamusul mijlociu (HM), acesta din urmă fiind considerat ca al doilea centru implicat în ingestia de alimente (fig. 572).

Dacă la animalele de experiență se distrug nucleii ventro-mediani ai hipotamusului din regiunea tubercinereum-ului și nucleul paraventricular din hipotamusul anterior, se constată că animalele devin obeze datorită creșterii nevoii de a mânca (hiperfagie și obezitate hipotalamică). S-a stabilit, astfel, că în timp ce hipotamusul lateral conține centrul foamei („start feeding“), hipotamusul antero-median este sediul centrilor sațietății („stop feeding“).

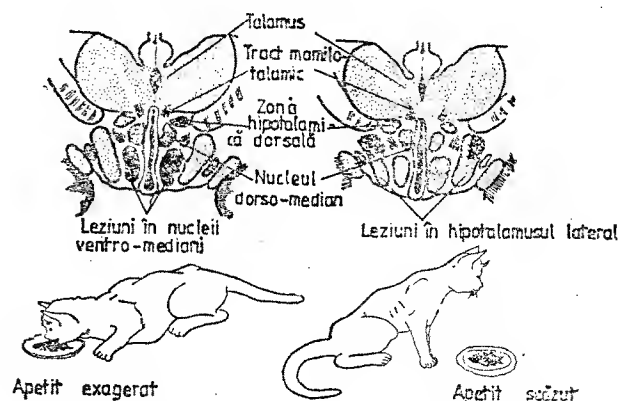


Fig. 572. Efectul leziunilor hipotalamice asupra comportamentului alimentar.

Informațiile sosite pe cale aferentă, nervoasă sau umorală determină centrul foamei să solicite pe căi eferente inițierea de acte somato-vegetative motorii și secretorii, necesare procurării, ingerării și digestiei alimentelor. Când ingestia a atins un anumit grad de distensie gastrică și încărcare metabolică, pe aceleași căi eferente sunt stimulați centrul sațietății, care, acționând în sens inhibitor asupra primilor, limitează aportul alimentar. Rolul inhibitor al centrilor sațietății asupra centrilor foamei este dovedit de faptul că simpla întrerupere a releelor neuronale dintre hipotamusul median și lateral, prin secționare, duce la dezinhibiția acestora din urmă și la obezitate. De asemenea, distrugerea centrului foamei, asociată simultan cu leziuni ale centrului sațietății, determină anorexie (lipsa dorinței de alimentare), adică manifestări identice cu cele obținute prin lezarea numai a centrului foamei, ceea ce întărește ideea că centrul sațietății funcționează prin inhibarea centrului foamei.

Rezultă, astfel, că centrul foamei este cronic activ și că activitatea sa este intermitent inhibată de activitatea centrului sațietății după ingestia de alimente.

Nu este sigur, totuși, dacă centrul foamei și al sațietății exercită numai un simplu control al ingestiei. Astfel, șobolanii cu leziuni hipotalamice ventro-mediane bilaterale au prezentat obezitate chiar în condițiile administrării unei cantități reduse de hrană. Dacă animalele lezate au acces liber la hrană, dorința de a se alimenta preferențial (apetitul) operează substanțial în vederea menținerii creșterii în greutate. Dacă aceleași animale au fost făcute mai obeze prin alimentare forțată, consumul lor spontan de alimente scade ulterior și, odată cu el, greutatea corporală. În inanție, consumul alimentar spontan crește până când se recâștigă greutatea corporală pierdută. Aceste fapte au avansat teoria că hipotamusul este mai degrabă un centru de reglare („set point“) al greutății corporale, decât al ingestiei de alimente, ce ar constitui numai unul din instrumentele cu care operează (Stricker, 1978).

Apetitul este dorința de a ingera un anumit aliment, spre deosebire de foame, care reprezintă necesitatea de a mânca, în general. Apetitul are o componentă psihică mai importantă decât foamea, și, spre deosebire de foame, care se însoțește de o senzație dezagreabilă, el este însoțit de senzația agreabilă de ingerare a alimentelor.

Activitatea centrilor foamei și al sațietății este guvernată în mare măsură de mecanisme aferente. Astfel, factorii care asigură trecerea de la apetit la sațietate sunt reprezentați de semnale datorate excitației receptorilor specifici de la nivelul porțiunii superioare a tubului digestiv, stomacului și vaselor portale hepatice. Foamea, la rândul ei, este determinată, cel puțin în parte, în afara mesajelor aferente gastro-intestinale și hepatice datorate lipsei substanțelor nutritive în aceste organe, și de un mecanism aferent glicemic. Este dovedit astăzi că nivelul de activitate al centrilor hipotalamici ventro-mediani este dependent de nivelul utilizării glucozei de către unii neuroni ai acestora (glucosenzori), totalitatea cărora formând glucostatul.



Ori de câte ori diferența arterio-venoasă a glicemiei scade sub 15 mg/dl apare senzația de foame.

Acest fapt este explicat de teoria glucostatică prin aceea că, în condițiile hipoglicemiei, celulele neuronale hipotalamice ventro-mediane (centrul sațietății) prezintă o scădere a nivelului lor de activitate, ceea ce duce la diminuarea inhibiției pe care o exercită asupra hipotalamusului lateral (centrul foamei). Scăpat de sub acțiunea impulsurilor inhibitoare, acesta va declanșa comportamentul alimentar corespunzător stării de foame.

În cazul ajungerii la valorile normale ale glicemiei, nivelul de activitate a nucleilor hipotalamici ventro-mediani este înalt și ei își exercită acțiunea de inhibare a hipotalamusului lateral, favorizând astfel senzația de sațietate.

Înregistrarea potențialelor de acțiune din centrul hipotalamici după injectarea intravenoasă de glucoză a arătat o creștere a frecvenței descărcărilor în nucleii ventro-mediani (nivel crescut de activitate), pe când în nucleii din hipotalamusul lateral s-a constatat reducerea acestora (stare de inhibare). Fenomenul se prezintă invers după administrarea de insulină. Experimentele au dovedit că centrul hipotalamici ventro-mediani, spre deosebire de restul creierului, utilizează glucoza numai în prezența insulinei din circulație. În lumina acestei constatări, se explică astăzi de ce diabeticii, cu toate că prezintă hiperglicemie, au o senzație permanentă de foame datorată insuficienței insulinice, insuficiență care reduce fixarea glucozei în centrul sațietății, coborând astfel nivelul de activitate a acestor neuroni (asemănător condițiilor create de hipoglicemie) și producând dezinhibarea hipotalamusului lateral.

Utilizând glucoză marcată, s-a confirmat capacitatea centrilor ventro-mediani de a concentra glucoza, capacitate inexistentă în alte zone ale hipotalamusului. Această mare afinitate pentru glucoză explică obezitatea apărută la șoareci ca urmare a administrării sării de aur a tioglucozei, ce distruge toxic acești neuroni glucocaptatori.

#### 20.16.1.1. Alte mecanisme reglatoare ale comportamentului alimentar

La producerea reacțiilor complexe din cadrul comportamentului alimentar, o participare deosebit de importantă o are motivația psiho-afectivă de origine reflexă cortico-subcorticală, al cărei substrat material este reprezentat de o serie de formațiuni nervoase, căi și neurosecreții.

Din asocierea și interpătrunderea acestora rezultă un șir de senzații și reacții neuro-vegetative, la baza cărora stau fenomene complexe de integrare diencefalo-rinencefalică, descifrate în mare măsură datorită experimentelor de excitare și distrugere chimică sau chirurgicală a unor zone din sistemul limbic.

Motivația activează, direcționează și integrează manifestările omului în procesul de alimentare. Ea este inițiată de pornirea (dorința) la acțiune, care în comportamentul alimentar este determinată de foame. La rândul ei, aceasta este cauzată atât de dezechilibrul homeostazic (glucoză,

acizi grași etc.), cât și de semnale nervoase ascendente de la stomac și intestin, ambele stări create prin lipsa sau aportul insuficient de alimente.

După ingestia alimentelor se instalează starea psiho-afectivă de recompensă-răsplată, trăită subiectiv ca plăcere (în cazul de față, ca sațietate), care încheie ciclul acestui proces important.

Starea de plăcere sau neplăcere (foame) a fost reprodusă în laborator la animale prin tehnica de autostimulare cu ajutorul electrozilor implantați în diferite zone ale creierului.

Astfel, stimularea hipotalamusului median determină starea de răsplată-recompensă („reward“), în timp ce în stimularea hipotalamusului lateral se obține starea de suferință-pedepsire („negative-reward“).

Ambele stări sunt manifestări funcționale emoționale sau de expresie, al căror substrat nervos este reprezentat în mare parte de sistemul limbic (rinencefal) în strânsă legătură cu hipotalamusul și talamusul, la care sosesse aferențele senzoriale specifice (circuitul Papez).

Dacă girusul cinguli și cornul Ammon (hipocamp) asigură interfața sistem limbic-hipotalamus, în ceea ce privește coloritul afectivo-emoțional al comportamentului alimentar, acleași structuri limbice împreună cu alte formațiuni ale rinencefalului (nucleul accumbens, amigdala) realizează interfața cu manifestările motorii ale acestui comportament.

Neuronii de proiecție corticală ai analizatorului vizual potențati de locus coeruleus sunt legați prin fibre de asociație de cortexul infratemporal, de la care pleacă fibre spre amigdală, iar de aici spre cortexul frontal, hipotalamus și, îndeosebi, la nucleul accumbens. Din nucleul accumbens, proiecțiile fac legătura cu hipotalamusul lateral, substanța neagră și aria tegmentală ventrală și retur, creând unele circuite închise și, de asemenea, cu partea ventrală a globus pallidus din corpul striat, care face parte din sistemul motor extrapiramidal.

Alături de corpul striat, un rol important în manifestările motorii alimentare îl joacă nucleul ventral anterior talamic, de asemenea componentă a sistemului extrapiramidal.

Există dovezi (Mogenson, 1980) privind rolul dopaminei din accumbens în facilitarea scurgerii informațiilor senzoriale din sistemul limbic spre globus pallidus, care activează căi talamice ascendente și motorii extrapiramidale, potențând arcuri senzorio-motorii ce orientează mental și comportamental animalul spre răsplata alimentară. La aceasta se adaugă sistemul ascendent dopaminergic din substanța neagră spre caudat-putamen, ce inițiază activitatea și orientarea animalului spre aliment (fig. 573).

Vederea unui aliment preferat determină alertarea cortexului vizual și codificarea formei acestuia de către cortexul infratemporal; amigdala codifică principalele calități ale alimentului, hipocampus îl localizează în spațiu și memorie, iar cortexul frontal determină selecția bazată pe activitatea de integrare a tuturor acestor date efectuate de către celulele neuronale corticale stimulate.

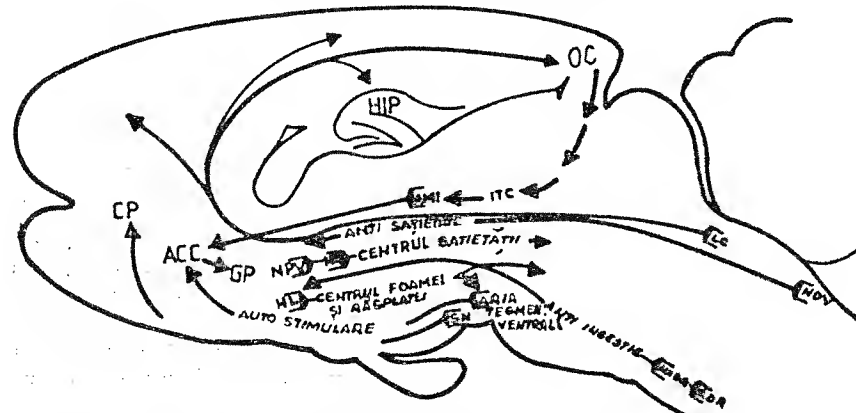


Fig. 573. Reprezentarea schematică a unor regiuni, căi și funcții implicate în comportamentul alimentar la șobolan. HIP, hipotalamusul. CP, cortexul parietal. OC, cortexul optic. ACC, nucleul accumbens. GP, globus pallidus. AMI, amigdala. ITC, cortexul infratemporal. LC, locus coeruleus. NPV, nucleul paraventricular. NDV, nucleul dorsal al vagului. SN, substanța nigra. HL, hipotalamusul lateral. HM, hipotalamusul median. NADR, noradrenalina. ADR, adrenalina.

Decizia de a acționa este probabil trimisă de nucleul dorsal caudat, ce declanșează un program motor specific (dacă dopamina este abundentă), și de caudat ventral și accumbens pentru desăvârșirea până la capăt a programului generator de plăcere (succesul acțiunii). Sistemul dopaminic nigro-striat este necesar, de asemenea, pentru alimentare, distrugerea sa făcând parte din sindromul de inaniție hipotalamic.

Lipsa dopaminei în nucleul caudat și putamen determină tulburări ale acțiunilor motorii și comportamental-alimentare (afagie, indiferență senzorială) sau indiferență față de răsplătă (lipsa dopaminei în accumbens). În schimb, conținutul crescut de dopamină în caudat-putamen poate potența circuite motorii activatoare inutile (comportamente compulsive stereotipe).

Stimularea eliberării dopaminei din accumbens (de exemplu, cu amfetamină sau electrozi implantați) determină sațietate, anorexie sau, respectiv, autostimulare excesivă pentru obținerea și menținerea stării de răsplătă, în timp ce administrarea prin injectare intrahipotalamicolaterală dă hiperfagie și obezitate.

De fapt, este cunoscut că sistemul dopaminergic intervine în toate tipurile de comportament prin autostimulare, dopamina din accumbens fiind în acest sens o zonă de mediație importantă.

Legat de sistemul dopaminergic limbic, este acum explicabil de ce neurotensina constituie un peptid tip „răsplătă”, punându-se în evidență receptori de neurotensină pe neuronii dopaminergici (Palacios, 1981).

O altă structură rinencefalică implicată în comportamentul alimentar este amigdala. Participarea acesteia a fost dovedită, în afară de impli-

carea ei în circuitele limbico-motorii menționate, și prin leziuni ale nucleilor amigdalici. Distrugerea lor determină hiperfagie moderată, totuși, spre deosebire de animalele cu leziuni hipotalamice ventro-mediane, cele la care s-a lăsat amigdala se alimentează chiar și cu alimente alterate. Ele prezintă omnifagie, pierd capacitatea de diferențiere și selecție a alimentelor, mâncând orice li se oferă, ceea ce trădează un mecanism diferit de hiperfagia hipotalamică.

În afara datelor de reglare prezentate mai sus, în ultimul timp a fost dovedită existența a două căi secundare, teoretic necesare, dar nu suficiente, ce controlează motivația ingestiei prin integrarea unor semnale interne (plenitudinea gastrică, gustul) și care participă la „construirea” comportamentului alimentar. Astfel, se descrie, în paralel cu activitatea dualistă clasică a centrilor hipotalamici ai foamei și sațietății, existența a două căi modulatorie, și anume o cale a antisățietății și o cale a antiingestiei (Grossman, 1960). Calea antisățietății, noradrenergică, este reprezentată prin fibre ce pleacă din nucleul dorsal al vagului și ajung la nucleul hipotalamic paraventricular din hipotalamusul anterior, descărcarea noradrenalinică având rol inhibitor asupra acestuia. Calea antiingestiei (adrenergică, noradrenergică și dopaminergică) este formată din fibre ce pleacă din neuroni catecolaminergici ai etajelor nervoase inferioare pe calea fasciculelor adrenergice ascendente până în regiunea perifornică a hipotalamusului lateral, descărcarea aminelor respective având rol inhibitor pe regiunea respectivă (vezi fig. 573).

Conform acestei teorii, administrarea de alimente în tubul digestiv al șobolanului ar determina sațietate, prin impulsuri gastrice și intestinale ce inhibă eliberarea noradrenalinei în nucleul paraventricular (dez-inhibarea intrahipotalamică a sațietății), și creșterea eliberării catecolaminelor în hipotalamusul lateral (inhibarea centrului foamei). În acest mod, deficitul în biosinteza catecolaminelor pe căile ascendente adrenergice din hipotalamusul lateral poate fi unul din factorii determinanți ai obezității la om.

În afara monoaminelor biogene, în reglarea neuro-chimică a comportamentului alimentar s-a evidențiat participarea peptidelor opioide.

Peptidele opioide hipotalamice participă la inițierea ingestiei de alimente, fapt semnalat de Guidotti (1977), care a arătat cum consumul de alimente este stimulat de administrarea de beta-endorfină sau norfină în nucleul paraventricular. Margules (1978) evidențiază că obezitatea este asociată cu niveluri înalte de beta-endorfine. Creșterea beta-endorfinelor hipofizare la șobolani cu obezitate genetică ar determina ingestia de alimente prin mecanism central și periferic. Mecanismul central hipotalamic opiat ar fi implicat în motivația comportamentului alimentar și s-ar explica prin activarea transerotoninergică și transgabaergică a receptorilor diazepinici ce stimulează ingestia de hrană. Mecanismul periferic stimulează hiperinsulinemia și, secundar, creșterea ingestiei de alimente asociată cu inhibarea sațietății.

Obezitatea determinată de stres, ce conține și o importantă componentă dopaminergică nigro-striată, ar putea fi explicată prin niveluri

cronice ridicate de peptide opioide, ce induc stimularea ingestiei de alimente.

O serie de peptide neopioide din clasa hormonilor digestivi prezenți atât în intestin, cât și în creier acționează în controlul ingestiei. Colecistokinina, de origine periferică, facilitează digestia grăsimilor favorizând creșterea nivelului seric al acestora, cu rol în inducerea sațietății. Vagotomia subdiafragmatică blochează efectul de sațietate produs de colecistokinină. Un rol similar de inhibare a ingestiei i s-a descris și colecistokininei din nucleul paraventricular hipotalamic.

În același timp, CCK prezintă în balans și efecte opuse, fiind unul din factorii activi ai secreției de insulină (*insulin releasing factor*).

Neurotensina eliberată de mucoasa duodenală, care crește rata ingestiei grăsimilor prin favorizarea unui peristaltism lent, cât și cea cerebrală, prin inhibarea cliberării de noradrenalină în nucleul paraventricular, au acțiuni de reducere a ingestiei de alimente. Un rol similar i s-a descris bombesinei în hipotalamusul lateral și serotoninei din hipotalamusul ventro-median.

Scăderea *turnover*-ului acestor peptide digestive de origine cerebrală s-a dovedit că determină dezinhibarea neuro-chimică a ingestiei, asemănătoare cu cea obținută prin lezarea nucleilor ventro-mediani și paraventricular.

Se discută chiar posibilitatea existenței de neurotransmițători specifici implicați în orientarea și alegerea alimentelor în funcție de preferințe (alimente dulci, grase, acre, sărate etc.).

Dintre alți factori care contribuie la reglarea aportului, menționăm acțiunea dinamic-specifică a alimentelor, deshidratarea celulară și secreția gastrică care favorizează sațietatea.

Distensia tractului gastro-intestinal inhibă ingestia de alimente, în timp ce contracțiile o stimulează (fig. 574). Mecanismele reflexe digestive participă la realizarea ritmului de alimentare.

În anumite condiții, mecanismele termoreglatoare pot afecta ingestia de hrană independent de rezervele energetice de care dispune organismul, constatându-se existența unei corelații negative între temperatura

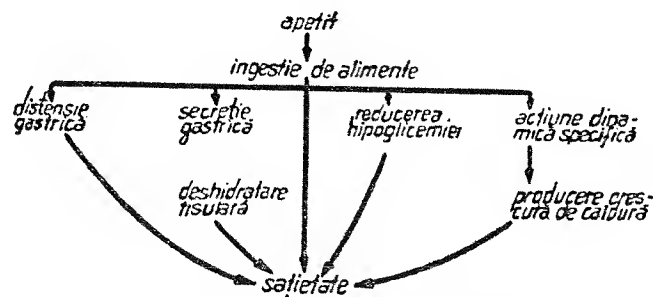


Fig. 574. Factorii trecerii de la apetit la sațietate.

ambianță și ingestia de hrană. Creșterea temperaturii nucleilor ventro-mediani hipotalamici activează centrul sațietății, iar răcirea hipotalamusului la un animal sătul este urmată de ingestia alimentelor.

La om, factorii culturali, de ambianță, experiențele personale trecute, mai ales cele legate de văz, gust și miros, au influență asupra ingerării hranei.

## 20.16.2. MECANISMUL DE LUNGĂ DURATA AL REGLĂRII APORTULUI ALIMENTAR

Efectul net și sumat al tuturor mecanismelor ce reglează comportamentul alimentar la omul normal se reflectă în echilibrul dintre consumul de alimente și cantitatea de energie cheltuită, având ca rezultat menținerea constantă a greutății corporale.

Nu întotdeauna această corelație este directă și imediată. Animalele care au câștigat în greutate prin alimentare forțată vor mânca apoi mai puțin, până ce greutatea le revine la normal.

Animalele supuse inaniției își cresc cantitatea de alimente ingerată după încheierea perioadei restrictive, până ce ajung la greutatea corporală normală. În timpul sarcinii și după eforturi, consumul alimentar este crescut. Toate aceste aspecte fac parte din reglarea aportului alimentar de lungă durată, care este în mare parte necunoscută.

Dacă ingestia de glucide este strâns legată de mecanismul de scurtă durată a aportului, mecanismul de lungă durată pare corelat cu ingestia de lipide.

S-a constatat că excesul de acizi grași neesterificați în plasmă scade ingestia de alimente, în timp ce deficitul o crește. S-au evidențiat, de asemenea, liporeceptori hipotalamici sensibili la variațiile nivelului de acizi grași serici, a căror totalitate este cuplată cu funcția principală a nucleului ventro-median de a stabili depozitele de grăsime ale organismului, alcătuind un veritabil mecanism de tip lipostat (ponderostat), ce ar juca un rol principal în reglarea de lungă durată a aportului alimentar.

Depozitele lipidice acumulate în organism determină eliberarea de hormoni tisulari specifici (chalone adipocitare), care inhibă proliferarea celulară. Perturbări ale ponderostatului deplasează balanța greutății corporale, fie spre creștere excesivă (obezitate), fie spre mobilizare excesivă (cașectizare).

Există, de asemenea, dovezi în favoarea existenței unei relații între aminoacizii serici și apetit. Creșterea acestora reduce consumul de glucoză (însă efectul nu este atât de puternic ca al glucozei) și inhibă ingestia de alimente, iar reducerea lor sub valorile normale, din contră, stimulează alimentarea.

Reglarea de lungă durată se realizează prin fenomene lente de aport și consum sau depozitare, în prezent acumulându-se date ce arată că rezervele grase ale organismului sunt sensibile și ele, atât la semnale nervoase cât și umorale plecate din creier.

## 20.16.3. REGLAREA INGESTIEI DE LICHIDE

Individul normal pierde zilnic 1 900—2 500 cm<sup>3</sup> apă, cantitate care este înlocuită printr-un consum corespunzător de lichide. Acest consum este reglat, ca și în cazul ingestiei de alimente, pe cale dublă, nervoasă și umorală, cu participarea senzației de sete, care se manifestă prin dorința conștientă de a ingera apă.

Senzația de sete se deosebește de cea de foame prin faptul că informația subiectivă de sete dă indicații numai de ordin cantitativ și nu calitativ. De asemenea, setea nu se calmează decât dacă se ingeră lichide, spre deosebire de foame, care se potolește după trecerea orei de masă.

În condițiile privării de lichide, setea devine intensă și se însoțește progresiv de neliniște, teamă și delir.

Rezistența la sete este dependentă de temperatura mediului și suprafața corporală. La suprafețe corporale mai mari, în raport cu greutatea corporală, cum este cazul copiilor mici, rezistența la deshidratare este mai mică și poate prezenta aspecte grave. Balanța hidrică a organismului este reprezentată de raportul dintre eliminarea de apă pe căile: urinară, pulmonară, cutanată și intestinală, pe de o parte, și de înlocuirea acesteia prin ingestie, pe de altă parte. Alături de ingestie mai trebuie adăugată și cantitatea de 300—400 ml/24 de ore de apă provenită din sursă endogenă.

Apariția senzației de sete este determinată de:

- deshidratarea extra- și intracelulară, cauzată de pierderea de lichide și hiperosmoză, în general;
- scăderea debitului cardiac și a masei sanguine, în caz de hemoragie, insuficiență cardiacă acută etc.

Centrul setei se află în hipotalamusul anterior, latero-caudal față de nucleul supraoptic (fig. 575). Stimularea cu electrozi a acestei zone determină ingestia de apă sau alte lichide direct proporțional cu timpul de menținere a stimulului.

Leziunile centrului setei determină diminuarea sau abolirea senzației de sete (adipsia) și a consumului de lichide.

Centrii setei se suprapun parțial cu zona din hipotalamus care elaborează ADH, ceea ce face ca excitarea acestora să determine și hipersecreția hormonului antidiuretic, mărind reținerea apei în organism de către rinichi.

Stimularea centrului setei se face pe două căi independente, una determinată de hipertonia osmotică a lichidelor organismului și cealaltă, de scăderea volumului lichidelor extracelulare (hipovolemie).

**Hipertonia osmotică.** Injectarea de soluții hipertone de NaCl în centrul setei produce polidipsie intensă, care poate ajunge chiar până la intoxicația cu apă, ceea ce sugerează existența unor osmoreceptori hipotalamici. Aceștia sunt celule sensibile la creșterea presiunii osmotice a lichidelor organismului și a căror rată crescută de impulsuri va stimula centrul hipotalamic ce inițiază setea și băutul.

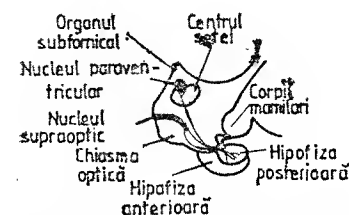


Fig. 575. Arhitectura hipotalamică implicată în reglarea aportului de apă.

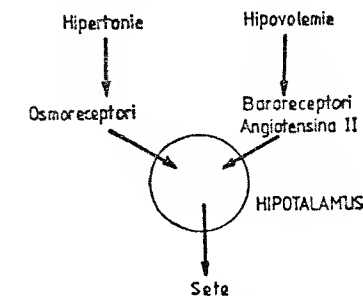


Fig. 576. Reprezentarea schematică a influențelor exercitate pe căi separate asupra centrului setei din hipotalamus de către osmolaritatea plasmei.

Deși există părerea conform căreia consumul de lichide este reglat de osmolaritatea plasmei în aceeași manieră ca și vasopresina (vezi capitolul Glande endocrine) s-a reușit, totuși, să se obțină prin stimulări diferențiate separarea senzației de sete de reducerea diurezei apoase.

O consecință importantă a hipertонiei lichidului extracelular este deshidratarea intracelulară, care contribuie, de asemenea, fundamental la necesitatea ingerării de lichide, setea de natură hiperosmotică mai fiind denumită și sete intracelulară. Deshidratarea celulară este percepută nu numai de osmoreceptorii hipotalamici, ci și de cei de la nivelul mucoasei buco-faringiene, sub formă de uscăciune a gurii, care, obișnuit, este asociată cu senzația de sete. Stimulii buco-faringieni sunt considerați a fi declanșatori ai comportamentului adecvat ingestiei de lichide, participând la acesta prin aferențele glosfaringiene și vagale ce vor activa în final centrul setei.

Centrii hipotalamice primesc informații și de la chemoreceptorii carotidieni, dovadă fiind culegerea de biopotențiale din centrul setei în cazul injectării de soluții hipertone în carotidă.

**Hipovolemia.** Scăderea volumului de lichid extracelular stimulează centrul setei pe cale independentă de cea care mediază setea ca răspuns la hiperosmolaritatea plasmei (fig. 576). Astfel, hemoragia determină creșterea consumului de lichide, chiar dacă osmolaritatea plasmei nu este modificată.

Efectul depleției lichidelor extracelulare asupra setei este mediat de sistemul renină-angiotensină. Acesta face legătura între aportul hidric și controlul renal atât al volumului lichidului extracelular, cât și al reabsorbției de Na<sup>+</sup>, angiotensina fiind cunoscută ca stimulator a secreției de aldosteron.

Angiotensina II, atât cea endogenă, cât și cea exogenă acționează asupra organului subfornical, ce reprezintă o arie receptoare diencefalică specializată pentru stimularea centrului setei.

Angiotensina acționează, de asemenea, și asupra organum vasculosum al ariei terminale, cu același efect. Ambele zone sunt organe circumventriculare, neurohemale, situate în afara barierei hemato-encefalice și dotate cu o înaltă permeabilitate, datorită prezenței de capilare fenestrate, prin intermediul cărora neurosecrețiile pătrund în circulație.

Legătura dintre organul subfornical și centrul setei este probabil colinergică.

Blocanții angiotensinei nu determină abolirea completă a setei ca răspuns la hipovolemie, ceea ce dovedește că baroreceptorii din cord și vase sunt, de asemenea, implicați.

Echilibrul hidric este dependent, în esență, de excreția urinară și ingestia de apă, având în vedere că pierderea de lichide prin evaporare și materii fecale este mai puțin reglabilă. Marile deficite hidroelectrolitice sunt numai parțial restabilite pe cale renală, ingestia de apă cauzată de sete intervenind ca ultim mecanism compensator.

Senzația de sete dispăre în leziunile diencefalice, dar și în stări de alterare a conștiinței sau de depresie, în care subiecții își stopează alimentarea cu apă, ceea ce dovedește și implicarea altor factori în comportamentul setei, cum ar fi cei psihologici. Și în aceste cazuri, dacă nu se iau măsuri de restabilire a echilibrului, se ajunge la deshidratare.

O problemă interesantă de control este cea a stopării spontane a ingestiei de lichide la limita necesității.

Unele animale, ca pisica, câinele, cămila, în condiții de deshidratare beau exact cât au nevoie pentru a-și completa deficitul. Oprirea băuturii înaintea absorbției, când plasma este încă hipertonică, presupune existența unui sistem de contorizare faringian și/sau gastro-intestinal, pentru care există dovezi că ar fi prezent și la om.

Oprirea băuturii se face prin inhibiție reflexă a centrului setei, atât prin stimuli buco-faringo-esofagieni (animalele cu fistulă esofagiană prezintă o dispariție a setei, ce durează 15 minute), cât și prin stimuli gastrici, generați de destinderea stomacului, cu efect de durată mai mare (mecanism dovedit prin experimente cu balon intragastric).

În concluzie, homeostazia hidrică a organismului este menținută datorită intervenției unor mecanisme neuro-umorale complexe, în care stimulul „princeps” al senzației de sete rămâne deshidratarea neuronilor din centrul setei, asociată cu creșterea nivelului de activitate a osmoreceptorilor centrali și periferici, hipotalamusul constituind o zonă de reglare atât a aportului, cât și a eliminărilor lichidiene.

## 20.17. BAZELE NEURO-FIZIOLOGICE ALE DURERII

Durerea este un fenomen perceptiv complex, polimorf și multi-dimensional, ce asociază manifestări senzitive cu reacții somatice, vegetative, endocrine și psiho-afective de suferință, rezultate din însumarea unor stimuli de natură variată, mediați ascendent prin neurostructuri

specifice și nespecifice la niveluri cerebrale diferite, analitice și integrative.

Sensibilitatea dureroasă generează un șir de manifestări individuale ce se constituie într-un act comportamental complex, ca prieten sau dușman al stării de sănătate, în funcție de intensitatea și durata excitantului nociceptiv.

În primul caz, durerea-simptom îndeplinește rolul unui adevărat sistem de alarmă al organismului, care permite acestuia să ia cele mai adecvate măsuri de protecție și îndepărtare a stimulului algogen; în cel de al doilea, durerea poate deveni, prin acutizare sau cronicizare, unul din factorii importanți de solicitare neuro-endocrino-metabolică, mergând până la epuizare și generând alterări tisulare și umorale.

Devenind în final conștientizată, durerea rămâne și azi o manifestare dificil de cuantificat, îndeosebi datorită antrenării unei importante componente afective cu un înalt grad de subiectivitate.

În schimb, reacțiile somatice și vegetative reflexe, ca fenomene cvasinormale însoțitoare și de apărare, au fost obiectivizate cu metode și tehnici din ce în ce mai adecvate.

Substratul material al sensibilității dureroase cuprinde structuri neuro-anatomice și factori neuro-chimici, ce realizează mecanismul de producere, de mediere și de modulare al acesteia la diferite niveluri, atât ascendente, cât și descendente, la care se adaugă influențe educaționale, socio-culturale, motivaționale și mnezice.

### 20.17.1. TIPURI DE DURERE

Deși greu de clasificat, manifestările percepției dureroase pot fi împărțite anatomo-fiziologic în două categorii principale: durerea primară și durerea secundară.

a) *Durerea primară* este prezentă la suprafața corpului, bine localizată, cu caracter acut și percepere rapidă; apare la 0,1 secunde din momentul aplicării stimulului și durează atât timp cât durează stimulul.

Acest tip de durere este numai de origine tegumentară și se însoțește de un reflex de flexiune ca reacție de apărare. Durerea descrisă apare ca o senzație de înțepătură, este rapidă, ascuțită, fiind determinată de lezarea pielii cu obiecte ascuțite, tăioase sau de acțiunea curenților electrici.

b) *Durerea secundară* are caracter lent, cronic și este îndeosebi profundă; posibilitatea de localizare este mai slabă comparativ cu durerea primară, fiind difuză, sub formă de arsură și persistând după încetarea acțiunii stimulului. Ca efect asociat, prezintă o contracție musculară reflexă și apare rar în leziunile pielii, dar frecvent la cele ale țesuturilor profunde (viscere, mușchi, vase de sânge, tendoane, fascii, articulații și periost), cu distribuție nervoasă frecvent pluriradiculară.

Durerea primară (acută) este condusă prin fibre nervoase A-delta mielinice, în timp ce durerea secundară (lentă) este rezultatul stimulării fibrelor C amielinice.

## 20.17.2. STRUCTURILE NEURO-ANATOMICE ALE DURERII

## 20.17.2.1. Stimuli algogeni, suprafețe receptoare

În drumul său de la excitație nociceptivă la senzație și percepție, sensibilității dureroase i se descriu trei trepte ce sunt parcurse în următoarea ordine:

- suprafața nociceptivă, la nivelul căreia stimulul dureros determină apariția influxului nervos;
- căi și relele sinaptice;
- structuri nervoase centrale de integrare a informațiilor nociceptive și de elaborare a senzației de durere. Reacția organismului la durere este cel puțin triplă: motorie, reflexă vegetativă (tahicardie, hiperpnee, hipotensiune, sudorație) și psihică.

Principalii stimuli algogeni din a căror acțiune multimodală rezultă manifestarea dureroasă sunt mecanici, termici și chimici.

Pentru a produce durerea, aceștia trebuie să aibă o intensitate supra-liminară, ei putând acționa separat sau simultan (îndeosebi în durerea patologică).

Stimulii mecanici sunt variați și pot influența suprafața receptoare a organismului prin presiune, vibrație, înțepătură, distensia sau tracțiunea organelor interne etc.

Stimulii termici determină o senzație dureroasă când temperatura radiată ajunge la 45°, fiind necesară o cantitate de energie calorică de aproximativ 2 000 de ori mai mare decât cea necesară producerii senzației termice obișnuite. Între atingerea pragului dureros și intensitatea maximă suportabilă au fost stabilite 21 de grade, unitatea de măsură fiind dolul (diferența perceptibilă între două grade).

Stimulii chimici nociceptivi sunt reprezentați de unele amine biogene (histamina, serotonina, acetilcolina), de substanțe făcând parte din grupul peptidelor (bradikina, substanța P) și al prostaglandinelor, de ioni  $H^+$ ,  $K^+$ , de ioni metalici, de hipoxie (fig. 577).

Stimulii chimici intervin îndeosebi în cazul durerii ce însoțește fenomenele inflamatoare tisulare.

Unii din stimulii chemonociceptivi pot interveni, în afara rolului lor de producere a durerii, și în mediarea acesteia.

Bradikininele eliberate de către lizozomii celulari sunt principalii stimuli chimici algogeni și sunt capabile să scadă pragul de durere atât pentru chemoreceptori, cât și pentru mecanoreceptori, crescând sensibilitatea dureroasă.

Histamina produce o durere de scurtă durată, iar acetilcolina determină senzația dureroasă numai dacă este potențată de histamină.

Substanța P, prostaglandinele și prostacilinele în cantități mici au rol excitator asupra algoreceptorilor, dar, în același timp, sunt și importante substanțe mediatore ale senzației dureroase.

Receptorii pentru durere (algoreceptori sau, în înțeles mai extins, nociceptori) reprezintă segmentul terminal al dendritelor amielinice și

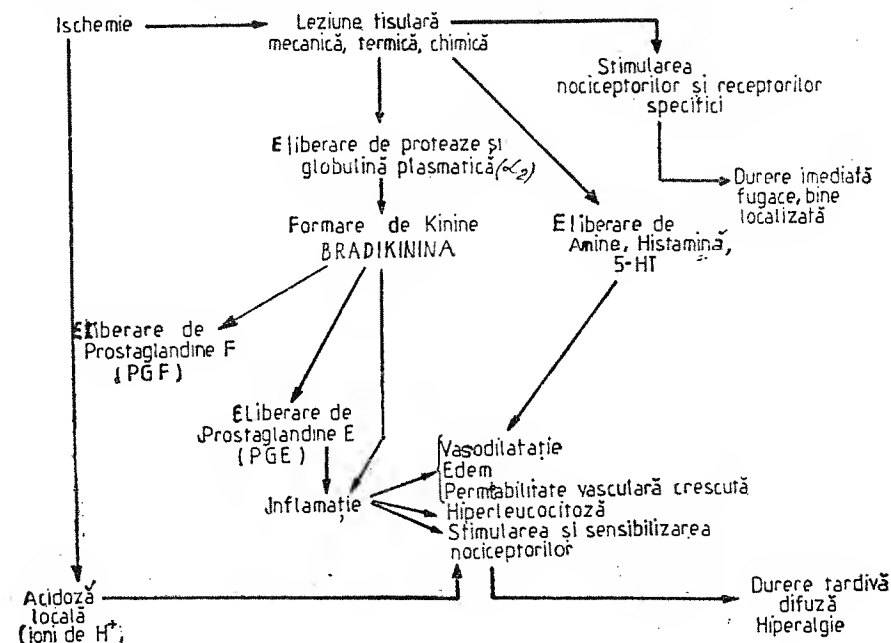


Fig. 577. Schema mecanismelor periferice ale durerii cutanate.

mielinice ale neuronilor senzitivi care iau parte la alcătuirea unui nerv cutanat și au un prag de excitabilitate foarte ridicat.

La nivelul pielii și al structurilor profunde, aceste terminații sunt neîncapsulate (de tip Merkel și Ruffini), încapsulate (de tip Meissner, Krause și Vater-Pacini) și libere. Terminații algoreceptive se găsesc și la nivelul mușchilor și în pereții viscerelor, prezentându-se sub formă de fibre amielinice arborizate, alcătuind plexuri.

Problema existenței receptorilor algogeni și a fibrelor aferente specifice pentru durere este, încă, controversată. Clasic, se admite că receptorii periferici adecvat stimulați induc răspunsuri adecvate pentru tact, temperatură, presiune și durere, aceasta din urmă fiind în mod special corelată cu terminațiile libere. Dificultățile sunt legate de faptul că de la receptorii stimulii nu pleacă izolați, ci sub formă codificată (pachete de potențiale de acțiune), ca apoi, la niveluri ulterioare, să fie decodificați, analizați și integrați ca senzații de diferite tipuri, inclusiv de durere. Pe de altă parte, până la realizarea percepției dureroase, intervin frecvente mecanisme mediatore și modulatori insuficient cunoscute, care, la diferite etape extranevraxiale și intranevraxiale, exercită acțiuni modificatoare asupra excitației primare de diferite tipuri.



Clasic, se descriu două tipuri de receptori cutanați pentru durere: algoreceptori mecanici și algoreceptori termici.

Algoreceptorii mecanici sunt reprezentați de terminații nervoase amielinice din imediata apropiere a membranei bazale a pielii, fiind stimulați de excitanți de presiune mare.

Algoreceptorii termici sau receptorii polimodali sunt constituiți tot din terminații ale fibrelor amielinice, care corespund atât la excitanți de presiune puternică, cât și la variații mari de temperatură. Au un câmp receptor mai mic decât al celor mecanici și își cresc sensibilitatea dacă pielea a fost încălzită în prealabil.

Pragul de durere reprezintă, după Beecher (1957), prima senzație dureroasă abia perceptibilă provocată de un stimul minim și pe care un individ prevenit o poate semnaliza verbal. Pragul poate fi cuantificat prin cea mai scăzută intensitate a stimulului care evocă durerea. Variațiile individuale ale pragului sensibilității dureroase sunt mari, de la hiperreactivitate până la indiferentism congenital, fiind unul din criteriile de apreciere a comportamentului față de durere.

În contrast cu capacitatea de adaptare a celor mai mulți receptori senzoriali, receptorii sensibili la durere nu se adaptează.

Dimpotrivă chiar, pragul de excitație a fibrelor ce conduc durerea scade progresiv, receptorii devenind mai activi în timp, această creștere a sensibilității la durere numindu-se hiperalgie. Lipsa adaptării la durere constituie un important factor de alarmă și protecție, în același timp, față de eventualele lezări ale organismului din cursul acțiunii stimulilor cauzatori de durere.

#### 20.17.2.2. Medierea extranevraxială a durerii

De la receptorii periferici la structurile centrale, durerea este mediată prin fibrele mielinizate A-gamma și A-delta, care intranevraxial constituie tractul spino-talamic („tractul durerii”) și, de asemenea, de fibrele de tip C nemielinizate.

Fibrele delta mediază îndeosebi „durerea primară” exclusiv tegumentară, ce are ca prototip senzația bine localizată de înțepătură scurtă, în timp ce fibrele C conduc impulsurile responsabile de apariția durerii „secundare”, intensă și difuză, resimțită atât tegumentar, cât și de structurile profunde.

În cadrul categoriei C s-a descris existența unor fibre care pot fi activate polimodal (mecanic, termic, chimic), ele prezentând și fenomenul de sensibilizare.

Fibrele cu un diametru mai mare decât grupul A-gamma și A-delta (respectiv A-alfa, A-beta) nu ar media durere, ci numai senzații proprioceptive și tactile.

O altă cale extranevraxială de mediere a durerii este cea a rădăcinilor ventrale, care, pe lângă fibrele eferente care inervează musculatura, conține și fibre aferente ce se integrează căilor algoconducătoare. Originea lor se află în fibrele musculare și conduc durerea de tip „mialgic”.

Suprafața tegumentară a organismului este împărțită, din punct de vedere al sensibilității dureroase, în zone relativ bine delimitate, numite dermatome. Fiecărui dermatom îi corespunde un anumit grup de fibre aferente algoconducătoare ce penetrează în coarnele posterioare de-a lungul măduvei pe calea nervilor rahidieni.

Această corespondență este mai bine sistematizată la nivelul trunchiului și mai puțin la nivelul membrilor.

Aferențele care mediază durerea viscerală ca și pe cea din structurile somatice profunde și vase sunt reprezentate de fibre din grupul C, care împrumută calea fibrelor vegetative și pătrund în măduvă odată cu fibrele rădăcinii posterioare prin intermediul ramurii comunicante albe, având protoneuronul în ganglionul spinal.

#### 20.17.2.3. Medierea intranevraxială a durerii

Influxul nervos inițiat de stimulii algogeni este vehiculat de către fibrele A-delta și C la diferite niveluri medulare, trunchi cerebral, etaj mezencefalo-diencefalic, talamic și cortical.

**Medierea durerii la nivel medular.** Axonii neuronilor senzitivi din ganglionul spinal fac sinapsă cu „neuronii de releu” din structurile 1, 2 și 5 Rexed ale cornului posterior medular.

Neuronii din zona marginală (stratul I Rexed) răspund exclusiv la stimuli nociceptivi. Unii neuroni din această zonă sunt activați numai de stimuli mecanici de intensitate mare vehiculați la fibre A-delta, în timp ce alții sunt activați de stimuli nociceptivi polimodali (mecanici, termici, chimici) conduși de la periferie de fibre A-delta și C. Neuronii excitabili specific nociceptivi există și mai profund în stratul 2 Rexed (fig. 578).

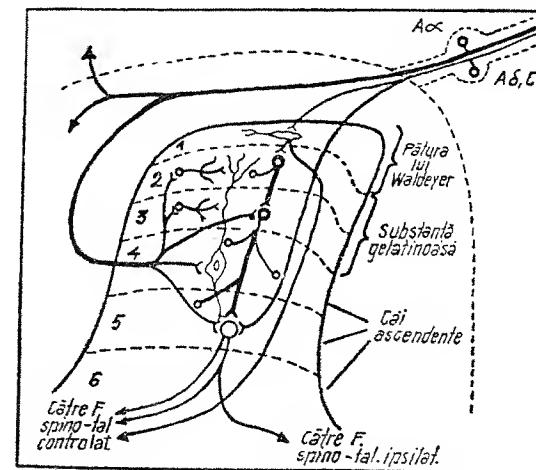


Fig. 578. Proiecții aferente primare pe cornul posterior (după Mamo, 1976).

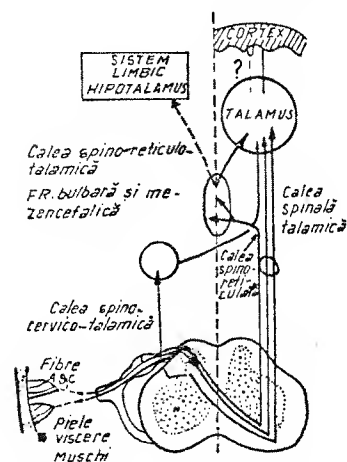


Fig. 579. Căile sensibilității dureroase.

din substanța gelatinoasă Rolando, situați în cea mai mare parte în straturile 1 și 5 Rexed, se încrucișează la nivelul comisurii anterioare și trec în cadranul antero-lateral al substanței albe. Aici se formează calea spino-talamică (neo-spino-talamică) și cea spino-reticulată (paleo-spino-talamică) (fig. 579).

Calea spino-talamică se termină în talamus, în cea mai mare parte la nivelul complexului ventro-bazal (nucleul ventro-caudal parvocelular) și, de asemenea, în grupul nuclear posterior (nucleul magnocelular al corpului geniculat medial), nucleul central lateral, nucleul parafascicular și, posibil, în nucleul centrum median, nucleul reticular și nucleul ventro-lateral (fig. 580).

La rândul lui, nucleul ventro-caudal parvocelular proiectează în aria corticală 36 din girusul postcentral, unde iau naștere senzațiile protopactice în care durerea ocupă partea esențială.

Din fasciculul spino-talamic se desprind colaterale care realizează conexiuni cu substanța reticulată a trunchiului cerebral, responsabile de manifestările respiratorii și circulatorii din cursul durerii, și cu nucleii serotoninergici ai rafelui, implicați în reacția de trezire și orientare din timpul durerii.

Calea spino-reticulată cu traseu multineuronal, polisaptic, realizează conexiuni cu substanța reticulată bulbară (nucleul magnocelular), pontină și mezencefalică, de la care pleacă importante eferențe în nucleii sistemului de proiecție difuză ai talamusului, îndeosebi în nucleul limitant și nucleii intralaminari. La rândul lor, acești nuclei proiectează în putamen și mai ales pallidum, fiind responsabili de durerea trăită.

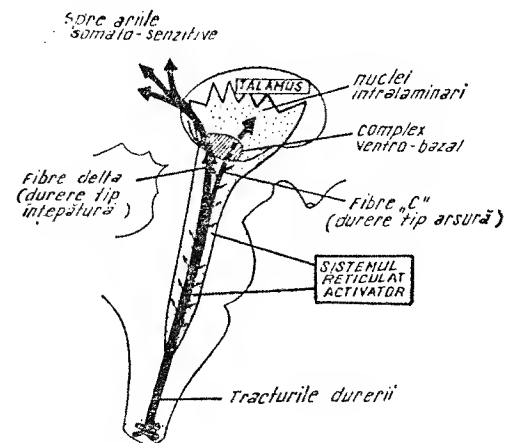
În stratul 5 și în vecinătatea sa se găsesc neuroni care sunt activați atât de stimuli nociceptivi care ajung aici pe calea fibrelor A-delta și C, cât și de stimuli tactili vehiculați de fibre A-alfa; tot aici sosesc pe calea fibrelor subțiri și mesaje viscereale. Întrucât spre același neuron din această zonă converg impulsuri cutanate și viscereale, acești neuroni sunt denumiți și „celule convergente” și ar explica „durerea proiectată”.

Axonii neuronilor din straturile 1, 2 și 5 se proiectează la diferite niveluri, alcătuind circuitele morfo-funcționale ale durerii.

Capacitatea de răspuns a acestor neuroni este direct proporțională cu intensitatea stimulilor algogeni (mecanici, termici, chimici).

Căile și ariile de proiecție ale durerii. Fibrele cu origine în neuronii

Fig. 580. Transmiterea semnalelor dureroase în talamus și spre cortex.



La aceste căi se mai adaugă tractul spino-cervico-talamic, reprezentat de axonii altor neuroni din stratul 5 medular Rexed, care ajung în nucleul cervical lateral, după care se încrucișează și proiectează în talamus (vezi fig. 580).

Dovezile experimentale din ultimul deceniu par să demonstreze implicarea în transmiterea durerii și a tractului spino-talamic ventral (cunoscut ca vehiculator de senzații tactile), cu neuroni de origine în straturile 1, 4, 5 și 6 Rexed, proiecția fibrelor algoconducătoare făcându-se în nucleul cuneiform mezencefalic.

### 20.17.3. MODULAREA DURERII

În prezent este stabilit că asupra mesajelor dureroase ascendente acționează o serie de mecanisme complexe, cu rol în controlul și modularea vehiculării stimulilor nociceptivi.

În acest sens, s-a sugerat ideea că durerea ar putea fi mai degrabă rezultatul pierderilor capacităților modulatorie (îndeosebi inhibitoare), decât al unor procese de stimulare propriu-zisă.

Controlul durerii se exercită încă de la nivel medular, fiind cunoscut faptul că activitatea fibrelor A-alfa (groase) blochează aici transmisia impulsurilor nociceptive vehiculate de fibrele A-delta și C (subțiri).

Dintre teoriile care încearcă să explice acest mecanism se detașează cea a „controlului de poartă”, propusă de Melzack și Wall (1968), care se bazează pe fenomenul de inhibiție presinaptică (*Gate Control Theory*).

Potrivit acestei teorii, la nivelul cornului medular posterior există un mecanism care acționează ca o „poartă” capabilă să permită o creștere sau o scădere a impulsurilor purtate de către rădăcinile dorsale. Astfel, neuronii I din substanța gelatinoasă (SG) ar modula activitatea neuronilor „în T” prin acțiunea inhibitoare asupra acestora (fig. 581).

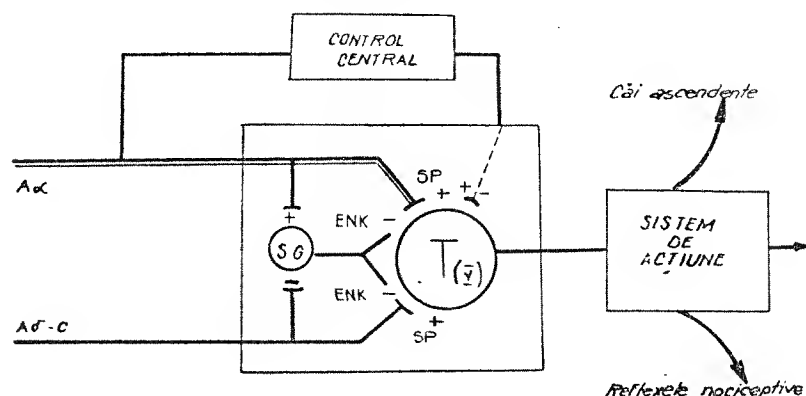


Fig. 581. Teoria „controlului de poartă”. ENK, enkefalină. SG, substanța gelatinosă. SP, substanța P. T, neuronul al doilea spinal.

Acțiunea inhibitoare presinaptică a neuronilor I se datorează activării lor prin aferențele A-alfa și A-beta (fibre groase cu conducere rapidă). În cazul în care frecvența impulsurilor crește în aferențele A-delta și C (fibre subțiri și conducere lentă), acestea inhibă neuronii I inhibitori și impulsurile trec, via neuronii „în T”, nefiltrate și „necontrolate”, spre tractul spino-talamic. Datorită acestei facilitări presinaptice cu transmiterea extralemniscală a descărcărilor spre encefal, este favorizată percepția dureroasă.

Excitarea neuronilor I s-ar datora apariției unui important câmp de depolarizare (negativ) la nivelul substanței Rolando, ce atenuează transmisia pe influxurile periferice, care, de fapt, sunt și ele unde de depolarizare. Inhibarea neuronilor I apare în momentul invadării lor de către un câmp hiperpolarizant, facilitând excitarea presinaptică.

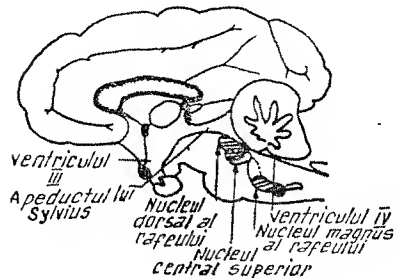


Fig. 582. Nucleii subcorticali implicați în durere, a căror stimulare produce analgezie.

Măduva spinării reprezintă însă doar prima treaptă necesară declanșării reacțiilor reflexe la durere, acțiunea integrativă a acestora fiind realizată în centrii superiori, care îndeplinesc rolul unor veritabile suite de „porți” modulatorie ale impulsurilor nociceptive spino-talamo-cortice (fig. 582).

Dintre acestea, formațiunea reticulată a trunchiului cerebral (FRB) ocupă o poziție cheie în procesul de integrare a impulsurilor heterosen-

zoriale de diferite surse, în vederea facilitării sau inhibiției reacțiilor somatice și vegetative.

Astfel, porțiunea magnocelulară a FRB este una din stațiile importante de releu, cu rol supresor atât asupra mesajelor ascendente spinale nociceptive, cât și asupra centrului median, nucleilor parafascicular și centro-lateral din talamus. O altă parte din fibrele inhibitoare ale nucleului magnocelular ajunge în fasciculul tegmental central din mezencefal.

Alte zone cu acțiune inhibitoare sunt: locus coeruleus din punte, în care își are originea o cale descendentă noradrenergică, cu acțiune inhibitoare postsinaptică; nucleul magnus al rafeului din substanța reticulată mezencefalică, de unde pleacă o cale serotonergică inhibitoare descendentă, la nivel medular, ce realizează conexiuni cu straturile 1, 2 și 3 Rexed, și una ascendentă, la nucleul parafascicular talamic; substanța gri periaeductală mezencefalică și privericuară, cu acțiune supresivă în special pe stratul 5 Rexed.

La nivel talamic, nucleii parafascicular (NPF), centro-median (NCM) și dorso-median (NDM) sunt profund implicați în integrarea impulsurilor nociceptive.

În timp ce NPF participă la producerea senzației primitive de durere protopatică, NCM asigură modularea, filtrarea și controlul aferențelor nociceptive. În același timp, NDM prin partea sa laterală (parvocelulară) are rol în componenta afectivă a durerii.

În ceea ce privește participarea corticală la fenomenul de durere, se știe că, din cortexul de proiecție temporal (circumvoluțiunea retrorolandică), calea de conducere a stimulilor nociceptivi se continuă spre lobii frontali, unde se realizează percepția dureroasă complex integrată în personalitatea subiectului.

Această integrare, manifestată mai ales prin capacitatea de evaluare a senzației dureroase și reacția motivațional-afectivă, se realizează prin importante conexiuni cu sistemul paleocortical (rinencefalic) și în strânsă legătură cu hipotalamusul, talamusul și substanța reticulată a trunchiului cerebral.

Schematic, se pot distinge următoarele niveluri fundamentale de integrare, implicate în organizarea complexă a comportamentului la durere:

- trunchiul cerebral, prin substanța reticulată ca sediu al reacțiilor de orientare;

- eșalonul talamo-hipotalamic al durerii, ce asigură antrenarea reacțiilor reflexe generale cu componentele sale somatice (reacția de fugă) și vegetative (modificări vagomotorii și secretorii) ca sediu esențial al reacțiilor de stres;

- rinencefalul, etapă importantă a reacțiilor emotive și memorizatoare;

- neocortexul, indispensabil generării reacțiilor adaptative spațio-temporale.

Două mențiuni trebuie reținute, și anume: în primul rând, nu există receptori și fibre specifice pentru durere și nici un „centru” al durerii; în al doilea rând, organizarea complexă a comportamentului față de durere nu poate fi redusă la o simplă stratificare de tip jacksonian; dimpotrivă, toate datele converg în a demonstra largi interrelații ale sistemelor modulare.

Rolul sistemelor de motivație ca și acțiunile exercitate de neurotransmițători sunt numai două ilustrări importante ale acestui punct de vedere.

#### 20.17.4. NEURO-CHIMIA DURERII

Transmiterea și percepția durerii implică participarea unui larg grup de substanțe endogene apte atât de stimularea receptorilor algogeni periferici și de realizarea transmiterii senzațiilor la nivelul căilor durerii, cât și de modularea acestei transmiteri mai ales în sens inhibitor.

Așa după cum s-a arătat anterior, receptori algogeni sunt activați de stimulii mecanici, termici și chimici exogeni (ioni metalici, polipeptide) sau endogeni (bradikina, histamina, serotonina, kalikreina, catecolaminele, ionii de  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $H^+$ , ATP și unii produși de scindare ai acestuia) atunci când depășesc intensitatea sau concentrația prag.

Una din cele mai tipice dureri în acest sens este cea indusă de hipoxia din cursul ischemiei. Hipoxia locală favorizează acidoza, durerea începând să fie percepută de la un pH de 6,2, atingând un maxim la pH de 3,2. În zona ischemiată se acumulează substanțe endogene cu dublă activitate, vasculară și nervoasă, denumite substanțe vasoneuroactive, din care pe primul plan se situează bradikina, ca produs de scindare al kininogenului plasmatic sub acțiunea kalikreinei.

Permeabilizarea prin hipoxie a membranei elementelor celulare din zonă creează condițiile necesare pentru acumularea locală a ansamblului complex de substanțe enumerate mai sus.

Se pare că toți stimulii, mecanici, termici, chimici, acționează printr-un mecanism similar, diferențele datorându-se doar tipului de substanță algogenă eliberată predominant în condițiile locale date. Aceste substanțe, adevărați hormoni locali, reprezintă inițial un focar important de autoreglare homeostatică locală, dar, când concentrațiile depășesc limita realizării acestui rol, au loc stimularea receptorilor algogeni și apariția durerii.

Un alt grup de substanțe cu rol deosebit de important în neurotransmisia și modularea durerii este reprezentat de opioidele endogene, din care se disting cel puțin două tipuri de peptide: *enkefalinele* și *endorfinele*.

În prezent, pare să se considere stabilită chiar existența a două sisteme neuronale opioide individualizate: sistemul *enkefalinergic* și *endorfinergic*.

Neuronii *enkefalinergici* se găsesc răspândiți la nivelul sistemului nervos central în telencefal (nucleii caudat-putamen, amigdalien, accum-

bens), diencefal (nucleii paraventricular, supraoptic etc.), mezencefal, formațiunea reticulată, măduvă (straturile 1 și 2 Rexed). Acești neuroni sunt, de obicei, interneuronii ale căror fibre se distribuie pe arii largi, având o densitate deosebită în diencefal, mezencefal (substanța gri periaeductală, formațiunea reticulată, substanța neagră), punte (locus coeruleus, rafeul pontin, formațiunea reticulată), măduvă (substanța gelatinosă Rolando).

Prezența neuronilor *endorfinergici* este limitată la nivelul hipotalamusului medio-bazal și al regiunii arcuate, cu terminații în hipotalamusul anterior, substanța gri periaeductală, punte.

Localizarea segmentară a celor două sisteme opioide face să se aprecieze că în sistemele descendente de control al durerii ar exista un etaj inferior, medular, exclusiv *enkefalinergic*, și un etaj superior *diencefalo-mezencefalic*, cu mediație *endorfin-enkefalinergică*.

*Endorfinele* și *enkefalinele* endogene sunt apte a produce analgezie, participarea sistemelor opioide în reglarea algeopției profunde și superficiale realizându-se prin intermediul receptorilor de tip  $\mu$ .

Controlul mediat-inhibitor al durerii este grupat, după cum se apreciază în prezent, în două sisteme, unul ascendent și altul descendent.

Sistemul inhibitor ascendent opioid conține neuroni *enkefalinergici* și receptori specifici în punctele-cheie de control al durerii („*gate-control*”): cornul dorsal medular, nucleii rafeului bulbar (median, dorsal, gigantocelular, paragigantocelular), substanța gri periaeductală, substanța nigra, talamus, care exercită efecte blocante asupra percepției durerii în talamus și cortexul cerebral.

Astfel, unul din cele mai cunoscute dispozitive de control tip poartă, desfășurat multietajat de la măduvă la talamus este cel de la nivelul cornului dorsal, în care se descrie prezența unui interneuron inhibitor *enkefalinergic* și *serotonergic* în straturile 1, 2 Rexed, activat de aferențe periferice *nenociceptive* (fibre A-beta) sau de către fibre descendente *supramedulare* cu rol inhibitor asupra durerii.

Acest interneuron odată stimulat determină suprimarea prin inhibiție presinaptică și chiar postsinaptică *enkefalinergică* a potențialelor excitatoare senzitive (SP — reactive de tip A-delta și C *nociceptive*), care se termină pe neuronii senzitivi din nucleul gelatinos al cornului dorsal (laminele IV și V) (fig. 583).

Controlul inhibitor descendent al durerii este reprezentat de sisteme opioide și neopioide.

Sistemul opioid este format din următoarele structuri nervoase: substanța cenușie periaeductală (bulbară și *mezencefalică*), aria preectală, talamusul medial, nucleul posterior talamic. În zonele menționate s-au pus în evidență numeroși receptori opioizi și importante cantități de *enkefaline*.

Aici se află locul de origine al unor fibre descendente cu efect puternic anti-nociceptiv la nivelul cornului dorsal medular (stratul V). Alte structuri, reprezentând de această dată sistemul *neopioide* cu rol descendent inhibitor, de asemenea important, se găsesc în formațiunea reticu-

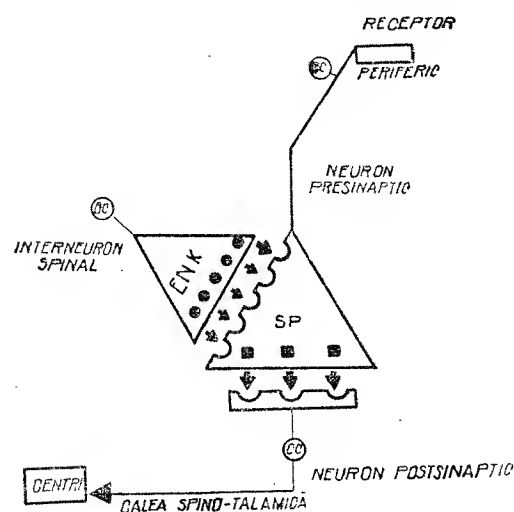


Fig. 583. Acțiunea inhibitoare a encefalinei la nivel medular. GC, ganglionul spinal. ENK, encefalina. SP, substanța P. CC, cornul posterior.

lată a trunchiului cerebral: nucleul rafelui bulbar și mezencefalic, nucleii gigantocelular și paragigantocelular. Din aceste zone pleacă fibre noradrenergice, serotoninergice sau dopaminergice, cu efect antinociceptiv medular.

Trebuie subliniat că ambele sisteme, atât cel opioid, cât și cel neopioind, sunt activate de stimuli ajunși pe calea aferențelor senzitive spino-talamice, cu origine în straturile I, IV, V, și îndeosebi de către aferențele spino-reticulo-diencefalice, ce pleacă din straturile VII și VIII.

De reținut faptul că ar fi greșit să se înțeleagă activitatea acestor sisteme separată și riguros independentă.

Pe de o parte, neuroni opioidergici se găsesc în toate structurile sus-menționate, iar, pe de altă parte, sistemul opioid prezintă și căi indirecte tip bucle de *feed-back* activatoare ale căilor neopioide (o zonă importantă de interferență fiind în acest sens substanța neagră), încât delimitările sunt extrem de dificile și mai mult cu valoare orientativă.

Din punct de vedere al participării opioide la modularea durerii, se conturează nu numai morfologic, ci și neuro-chimic, existența a două sisteme neuro-umorale antinociceptive; unul difuz, generalizat endorfinergic, cu participarea endorfinelor hipotalamo-hipofizare eliberate în țesutul cerebral, LCR și plasmă, cu efecte la distanță, și unul localizat, encefalinergic, care presupune asocierea sistemului de control ascendent și descendent antinociceptiv, cu origine principală în substanța cenușie periaeductală și în cornul medular posterior.

Sistemul encefalinergic și îndeosebi cel endorfinergic ar fi implicate, de asemenea, în analgezia determinată de stresul acut, acupunctură și electroacupunctură, cu variații individuale în funcție de capacitatea de

biosinteză și eliberare a opioizilor și a existenței unei anumite densități populaționale de receptori opioid-sensibili.

În modularea nocicepției, în afară de opioizi și substanța P, un loc important îl deține serotonina, mai cu seamă în sistemul descendent inhibitor al durerii, constituit din terminațiile axonice ale neuronilor formațiunii reticulate a trunchiului, ce realizează la nivelul straturilor 5 Rexed blocarea transmiterii ascendente a mesajelor nociceptive.

De altfel, efectul analgetic al morfinei este suprimat dacă se reduce conținutul în serotonină al sistemului nervos central sau se distrug regiunile trunchiului cerebral bogate în neuroni serotoninergici (nucleul magnus al rafeului, substanța cenușie periaeductală).

În ultimul timp, s-au adus dovezi privind participarea în neuromodularea chimică a durerii a unui întreg evantai de amine, aminoacizi, peptide, purine, prostaglandine, cum ar fi: histamina, acetilcolina, GABA, glicina, calcitonina, neurotensina, adenzina, prostaglandina E.

Tabloul medierii și modulării durerii prin acțiunea substanțelor prezentate este departe de a fi complet, fiind deja acumulate cantități impresionante de date ce atestă participarea a încă multor altor substanțe biologice active (hormoni generali, locali, mediatori etc.) ce realizează, împreună cu cele cunoscute deja, adevărate „axe chimice” care structurează comportamentul complex al subiectului față de durere.

#### 20.17.5. ASPECTE PARTICULARE ALE COMPORTAMENTULUI LA DURERE

În practica medicală, durerea cu origine în diferite viscere toraco-abdominale reprezintă unul din criteriile importante ce stau la baza diagnosticului destul de dificil al bolilor viscerale (mai ales al celor inflamatorii). Există o serie de diferențe care deosebesc durerea somatică de cea viscerală; astfel, lezarea strict localizată la nivelul unei zone dintr-un viscer se însoțește rar de o durere severă, în schimb, orice stimul care determină o excitare difuză a terminațiilor nervoase implicate în durerea viscerală poate determina dureri extrem de severe (de exemplu, ischemia viscerală pe un teritoriu mai întins).

Stimulii cauzatori de durere viscerală pot fi: ischemia țesutului visceral (prin produși intermediari de metabolism ce apar în cantități mari în lipsa oxigenului), unele substanțe chimice ajunse în contact cu viscerele (de exemplu, suc gastric pătruns în spațiul peritoneal printr-un ulcer perforat), spasmul muscular al organelor cavitare (veziculă biliară, uter, intestin) însoțit de dureri ritmice cu durată de câteva minute, distensia bruscă a organelor cavitare ce are drept consecință ischemia tisulară (de exemplu, în ocluzia intestinală). Unele viscere sunt însă insensibile la orice tip de durere, ca de exemplu: parenchimul hepatic, alveolele pulmonare, deși în imediata lor apropiere există zone extrem de reactive la excitația dureroasă, capsula hepatică, canalele biliare, bronhiile, pleura.

Durerea „parietală“ cu origine în pereții organelor viscerale cavitare se poate disocia de adevărata durere viscerală. Dacă durerea viscerală are un caracter difuz și surd, cea parietală are caracter de durere primară (resimțită ca înțepătură, arsură, durere ascuțită), chiar dacă stimulul este difuz.

Localizarea durerii viscerale este mai dificilă decât a celei tegumentare, având în vedere gradul mic de conștientizare a însăși existenței organelor viscerale, iar, pe de altă parte, căile diferite de transmitere a durerii viscerale și parietale.

Informațiile visceronociceptive sunt transmise prin fibre de tip C aparținând fibrelor senzitive ale sistemului nervos vegetativ simpatic, abordând măduva prin rădăcina posterioară a nervilor spinali odată cu fibrele somatice senzitive. Excepție fac unele căi, puține la număr (din colonul distal, rect, vezică urinară), care pătrund în măduvă prin parasimpaticul sacrat, precum și fibre conductoare ale durerii, ce intră în trunchiul cerebral și aparțin unor nervi cranieni (glosofaringianul și vagul, care transmit durerea de la nivelul faringelui, traheei și părții superioare a esofagului).

Nu toți autorii sunt de acord că transmisia durerii viscerale se realizează prin căi aparținând sistemului vegetativ, apreciind că fibrele algonconductoare viscerale sunt numai alăturate, pe parcursul lor, căilor sistemului autonom.

Durerea parietală cu origine în peretele organelor viscerale cavitare nu este transmisă prin fibre C „lente“ din nervii simpatici, ci prin fibre „rapide“ de tip A-delta, de unde și caracterul acestei dureri, asemănătoare cu cea resimțită la nivelul pielii (durerea acută).

Fibrele conductoare ale durerii viscerale pătrunse în măduvă odată cu cele somatice, pe calea rădăcinii posterioare a nervului spinal, fac sinapsă cu neuronii viscerosenzitivi din cornul lateral, neuronii substanței reticulate periependimare și neuronii somato-senzitivi din cornul posterior.

Această ultimă sinapsă explică durerea „referită“ sau „raportată“, adică durerea viscerală percepută la nivelul suprafeței corporale în imediata apropiere a viscerului suferind sau la distanță.

O altă explicație a acestui tip de durere ar fi cea care incriminează proiecțiile viscerale dureroase de la nivelul cortical, ce facilitează filtrarea și recepționarea mesajelor exteroceptive, astfel că excitații cutanate sub pragul dureros ajunse central pot determina senzații nociceptive; există și o ipoteză, neverificată experimental, care consideră durerea referită ca o eroare de interpretare la nivel central, plecând de la existența reală a axonilor bifurcați prin care la nivel integrativ se confundă sursa reală a durerii, proiectarea făcându-se într-o zonă tegumentară heterotipică. Din cauză că fibrele aferente viscerale sunt responsabile de transmiterea durerii referite, localizarea acesteia pe suprafața corpului se face în dermatoamele segmentului din care a derivat embriologic organul visceral respectiv. De exemplu, raportarea durerii ischemice cardiace se face în teritoriul cutanat reprezentat de brațul stâng, zona in-

ternă a antebrațului și de marginea cubitală a mâinii, durerile veziculei biliare și ficatului în umărul drept etc.

Deși durerea viscerală face parte din categoria durerii secundare, a țesuturilor profunde, ea se diferențiază de aceasta printr-o serie de particularități, cum sunt caracterul referit și hiperalgic al durerii cutanate care o poate însoți, contracția tonică asociată a musculaturii somatice, prezența de efecte vegetative adăugate (modificarea activității respiratorii, cardiace, paloare, transpirație, vărsături, scăderea presiunii arteriale), precum și o stare emoțională puternică, pe baza căreia se poate realiza chiar monitorizarea experimentală în vederea cuantificării durerii viscerale.

#### 20.17.5.1. Hiperalgeziile și alte sindroame algice

Alterarea pragului de durere poate determina perceperea exagerată a excitațiilor dureroase sau chiar a celor nenociceptive ce sunt resimțite sub formă de durere.

Se disting, astfel, hiperalgezii periferice, centrale, viscerale și ale extremității cefalice (faciale și profunde).

Hiperalgeziile periferice apar în anumite cazuri de lezare a nervilor periferici (de tip nevralgic, mialgic). Leziunile de nervi periferici determină, de regulă, deficite motorii, deficite de sensibilitate, tulburări trofice și vegetative. Unele leziuni produc însă și durere, în cazul nevromelor, contuziilor de nervi periferici, meralgiei parestezice, polinevritei, neuropatiei diabetice.

Din categoria hiperalgiilor periferice face parte și cauzalgia, în care durerea cutanată de tip arsură este însoțită de importante tulburări vasomotorii, trofice și psihice, mecanismul fiind încă neclarificat. Ipotezele emise sugerează fie o participare a căilor nervoase simpatică, fie un dezechilibru între fibrele din trunchiul nervului cu viteze de conducere diferite sau prezența unei excitații de tip „stagnat“ la nivelul neuronilor intercalari medulari, secundară impulsurilor aferente senzitive.

Hiperalgiile periferice se pot instala, de asemenea, prin lezarea rădăcinilor nervoase sau a plexurilor nervoase. Dintre hiperalgiile de natură centrală un loc important îl ocupă sindromul talamic datorat trombozei ramului postero-lateral al arterei cerebrale posterioare, ce irigă porțiunea postero-ventrală a talamusului, cu lezarea nucleilor talamici: ventral postero-lateral și ventral postero-medial. Printre alte tulburări, în acest sindrom există o hiperpatie a cărei intensitate crește în timp, ajungându-se ca orice tip de sensibilitate să devină dureroasă, cu caracter intolerabil.

Lezarea scoarței cerebrale determină foarte rar dureri. Așa-zisele dureri psihice, descrise în literatură, sunt considerate a fi cenestopatii nevrotice. În unele cazuri de leziuni iritative ale cortexului somestezic pot apărea „parestezii“ sau, mai rar, manifestările dureroase pot să imbrace caracterele unui sindrom pseudotalamic.



Fenomenul de membru fantomă dureros, descris după amputații, se evidențiază prin acuze dureroase continue sau intermitente, localizate spațial în membrul lipsă, însoțite de senzații dezagreabile (crampă, arsură, înțepătură, distorsiune).

În mecanismul producerii acestui tip de durere s-au invocat cauze medulare (activare reverberatorie anormală a unor grupe neuronale din coarnele dorsale și laterale medulare) și/sau cerebrale, determinate în ultimul caz prin erori de integrare corticală a schemei corporale, sau prin reducerea rolului inhibitor al formațiunii reticulate la toate nivelurile simpatiche ale sistemului de proiecție somatic, în condițiile reducerii numărului de fibre aferente. Hiperalegeziile extremității cefalice sunt datorate unor structuri intracraniene, creierul fiind așa cum s-a mai spus indolor; în schimb, nervii cranieni senzitivi, dura-mater bazală, marile sinusuri venoase și arterele meningiene sunt foarte dureroase.

Dintre hiperalegeziile superficiale ale extremității cefalice se detașează nevralgia facială primitivă de trigemen, cu caracter atroce, lancinant și paroxistic, declanșată de atingerea unor zone situate pe teritoriul de distribuție a ramurilor trigemenului (*trigger area*), în condițiile lipsei oricărui semn de organicitate lezională a acestui nerv. Dintre multiplele mecanisme propuse a explica acest tip de durere, mai plauzibilă pare cea care pledează pentru o origine nucleară bulbară.

O categorie aparte o constituie hiperalegeziile profunde ale extremităților cefalice, reprezentate de cefalee, migrenă, glosodinii și odontalgii.

Statisticile cele mai autorizate arată că cel puțin 70—75% din oameni au avut sau au dureri de cap de tipuri variate. Cefalgia, cu cele două forme ale ei — paroxistică sau continuă, poate fi o suferință prin ea însăși, dar mai frecvent reprezintă un semn dominant sau asociat într-o mare diversitate de contexte clinice.

## 20.18. FUNCȚIILE NERVOASE SUPERIOARE

În afara manifestărilor comune senzitivo-senzoriale și motorii obiective, descriibile în termeni fizici, chimici și biologici, emisferele cerebrale umane sunt sediul unor fenomene cognitive, psiho-afective și ideative înalt diferențiate. Acestea sunt reprezentate de memorie, învățare, emotivitate, vorbire, gândire, ideatie etc. Ele au la bază procese neuro-chimice de decodare, stocare sau prelucrare de informații la nivelul centrilor nervoși superiori, în vederea elaborării reacțiilor conștiente comportamentale, afective sau ideatice adecvate. În general, funcțiile nervoase superioare se realizează cu participarea mai multor structuri nervoase cortico-subcorticeale. Conform teoriei holiste actuale, majoritatea funcțiilor înalt diferențiate ale creierului sunt rezultatul activității de ansamblu a țesutului nervos cerebral. Cea mai simplă formă de activitate nervoasă superioară este starea de conștiință.

### 20.18.1. CONȘTIENȚA

Conștiința este produsul substanței nervoase superior organizate ce constă în integrarea, prelucrarea și interpretarea mesajelor sosite din mediul extern și intern în vederea stabilirii semnificației lor biologice și elaborării de reacții motorii, psiho-emotionale sau ideative orientate. Ca formă particulară a stării de veghe, conștiința reprezintă cea mai înaltă formă de reflectare subiectivă a lumii obiective și a propriei persoane.

#### 20.18.1.1. Baze anatomo-fiziologice

La realizarea și întreținerea stării de conștiință participă atât pulsile dinamogene ale formațiunii reticulate activatoare mezencefalo-diencefalice, cât și hipotalamusul, sistemul talamic nespecific și scoarța cerebrală, ca centri coordonatori ai activității comportamentale conștiente și vieții emoționale.

*Formațiunea reticulată* activatoare ascendentă asigură, prin conducerea difuză și nespecifică reticulo-corticală, reacția de trezire și menținerea stării de veghe, fără de care perceperea informațiilor senzitivo-senzoriale și răspunsurile adecvate la mediu nu sunt posibile.

La rândul ei, activitatea formațiunii reticulate mezencefalo-diencefalice ascendente se realizează fie printr-un mecanism de autointreținere a propriului său tonus, cu ajutorul factorilor intrinseci umorali, fie prin colaterale nespecifice ale diferitelor căi senzitivo-senzoriale. La acestea se adaugă impulsurile tonigene venite de la scoarța cerebrală pe calea circuitului reverberant activator cortico-reticulo-cortical. Trezirea și menținerea stării de veghe este, astfel, rezultatul sinergiei funcționale realizate între formațiunea reticulată și scoarța cerebrală.

La procesul de activare corticală de către formațiunea reticulată participă două sisteme de trezire: unul adrenergic, cu sediu mezencefalic, și altul colinergic, care ocupă talamusul difuz, nespecific. Acționând asupra primului sistem, substanțele inhibitoare ale sistemului adrenergic, de tipul clorpromazinei, produc sincronizare corticală și somnolență.

*Sistemul talamic* cu proiecție difuză este reprezentat de nucleii și conexiunile intratamice care acționează nespecific și mai limitat decât formațiunea reticulată ascendentă asupra scoarței cerebrale. Ca și formațiunea reticulată, sistemul talamic nespecific este format din două componente, una sincronizatoare hipnogenă și alta producătoare de reacții desincronizante, de trezire.

*Hipotalamusul posterior*, făcând parte din formațiunea reticulată diencefalică, participă la întreținerea stărilor de veghe și conștiință, atât prin fenomenele de predominanță simpatică, cât și prin descărcările hormonale hipotalamo-hipofizare. Împreună cu formațiunea reticulată mezencefalică și nucleii talamici nespecifici, hipotalamusul posterior constituie ansamblul de formațiuni nervoase subcorticeale, denumit de Penfield (1951) sistem centrencefalic. Acesta ar fi, după autorul sus-citat,

sediul proceselor de vigilență și conștiință. În sprijinul unui asemenea punct de vedere vin atât dispariția stării de conștiință după distrugerea formațiunilor subcorticale menționate, cât și conservarea acestora la animalele decorticate. La om, scoaterea din funcțiune a scoarței cerebrale este incompatibilă cu păstrarea stării de veghe. Așadar, nu numai formațiunea reticulată mezencefalo-diencefalică cu componentele sale talamice și hipotalamice constituie substratul anatomic al conștiinței, ci și scoarța cerebrală. Pe fundalul stării de veghe realizat de formațiunea reticulată activatoare ascendentă se greșează procesele de stocare, integrare gnoxică și perceperea conștiință a mesajelor sosite din mediul înconjurător și propriul organism.

Decodarea și conștientizarea unei anumite informații ajunse la centrul nervos superior pe diverse căi senzitivo-senzoriale poartă numele de *senzație*. În funcție de natura excitantului și particularitățile senzitivo-senzoriale ale neuronilor din zonele de proiecție corticală, senzațiile pot fi termice, tactile, vibratorii, dureroase, auditive, luminoase, olfactive, gustative etc. Caracteristicile de bază, comune tuturor senzațiilor, sunt spațialitatea, temporalitatea, calitatea și intensitatea.

*Spațialitatea* privește recunoașterea locului de aplicare a excitantului producător de senzație.

*Temporalitatea* se referă la apariția și durata senzației respective.

*Calitatea*, sau *modalitatea*, este criteriul după care senzațiile sunt distinse în funcție de informațiile primite de la diverși senzori, începând cu cele cinci organe de simț clasice (văz, auz, tactil, miros și gust) și sfârșind cu zonele receptoare termoalgezice, extero-, proprio- și interoceptive.

În sfârșit, *intensitatea*, sau *cantitatea*, este caracteristica de bază care determină amplitudinea sau frecvența potențialelor de receptor și descărcările potențialelor de acțiune ale nervilor senzitivo-senzoriali la nivelul centrilor de integrare și elaborare a senzațiilor respective.

Spre deosebire de senzație, care reflectă o însușire a unui obiect sau fenomen oarecare, percepția este procesul nervos de reflectare a ansamblului pe baza experienței anterioare rezultate din acțiunea nemijlocită a acestora.

*Percepția* rezultă din tratamentul particular al informației senzoriale conștientizate, făcând obiectul atenției, interpretării și memorizării. Realizarea percepției în absența mesajului senzorial din timpul halucinației demonstrează că aceasta are o existență proprie, distinctă de senzație.

Integrarea informațiilor și compararea lor pe baza experienței anterioare asigură trecerea la etapa următoare a cunoașterii, *reprezentarea*. Spre deosebire de senzație și percepție, reprezentarea are la bază procese neuro-psihice de reflectare și realizare a imaginilor senzitivo-senzoriale, evocate mental în absența obiectelor sau fenomenelor care le-au produs. Reprezentarea, ca formă de „abstractizare” senzorială, deține un loc important în trecerea de la prima treaptă a cunoașterii, bazată pe senzații și percepție, la cea de-a doua treaptă, reprezentată de gândirea abstractă.

Reproducând imaginea unor obiecte sau fenomene petrecute anterior, reprezentările intervin în procesele de memorare, învățare și gândire creatoare.

## 20.18.2. MEMORIA

Memoria constă în capacitatea creierului de fixare, conservare, recunoaștere și evocare a unor informații și experiențe anterior acumulate. Ca bază a proceselor de cunoaștere, învățare și adaptare a comportamentului la condițiile impuse de mediu, memoria asigură reținerea unui foarte mic număr din informațiile sosite la nivelul centrilor nervoși superiori. Selectarea și engramarea informațiilor depind de semnificația acestora, de atenție și de capacitatea de stocare a creierului uman. Aceasta a fost evaluată la aproximativ  $3 \times 10^8$  biți. În condiții bazale de conștiință, cuantumul de informații din întregul sistem senzitivo-senzorial ajunse la creier nu depășește 50 biți/s. În timpul cititului liniștit acționează cam 40 biți/s, iar în calculul mental doar 12 biți/s. Selecția și uitarea protejează creierul de acumularea informațiilor inutile.

În general, memoria este de două feluri, înăscută și câștigată. Spre deosebire de memoria înăscută, care, fiind transmisă genetic, este imutabilă, memoria câștigată se dobândește prin experiență și se transformă continuu.

La rândul lor procesele de memorare dobândită cuprind mai multe etape: engramarea informațiilor sosite pe diverse căi la centrul nervos superior, ștergerea sau conservarea și extragerea lor ce se realizează prin evocare sau recunoaștere. Datorită capacității de selectare și reținere mai întâi a conceptelor și apoi a detaliilor, creierul uman se deosebește din punct de vedere operațional de benzile magnetice sau băncile electronice de date care stochează toate informațiile primite. Pe de altă parte, capacitatea de a realiza concepte sau idci și a le stoca sub forma lor abstractă diferențiază memoria umană de cea care operează în regnul animal.

### 20.18.2.1. Tipuri de memorie

Evaluându-se durata și procentajul de informații recunoscute și evocate după ce au fost memorate, inițial s-au pus în evidență două tipuri de memorie: una fragilă, instabilă și vulnerabilă, denumită memorie primară, sau de scurtă durată, și alta stabilă și persistentă, denumită memorie secundară, sau de lungă durată. Ulterior, s-a constatat că problema memorizării este mult mai complexă atât din punct de vedere secvențial, cât și sub aspectul bazelor sale neuro-fiziologice. În prezent, se descriu trei sau chiar patru tipuri de memorie, în funcție de secvența și durata proceselor psiho-fiziologice produse de informația verbală sau neverbală codificată la nivelul centrilor nervoși superiori. Într-un prim moment are loc procesul de *memorare senzorială*, produs de informația plecată de la receptor și preluată de aria corticală în vederea evaluării,

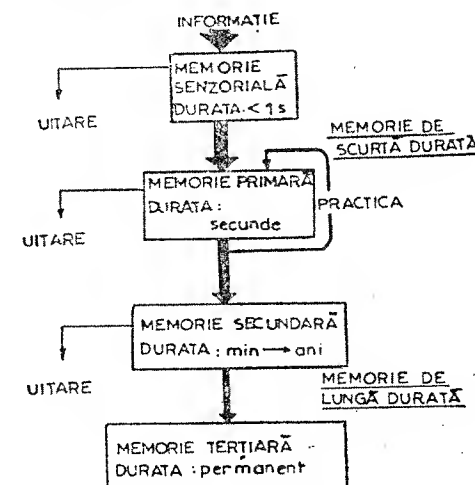
prelucrării și stocării sau uitării sale. Durata acestui proces automat și limitat la aria de proiecție corticală este foarte scurtă, de câteva sute de milisecunde. Transferul informației în zonele corticale conectate morfo-funcțional cu aria de proiecție primară duce la codarea verbală sau ne-verbală a acesteia, inițiind trecerea la etapa următoare a memorării, reprezentată de *memoria de scurtă durată*, sau *primară*. Aceasta este memoria faptelor, cuvintelor, numerelor, literelor sau altor informații recente, engramate pentru scurt timp și uitate odată cu apariția unor noi informații. Durata reținerii informației respective variază de la câteva secunde, la câteva minute, iar cuantumul de informații stocate este limitat la un număr redus de biți. Noile informații le dislocă pe cele anterioare, ducând la uitarea lor. La om, memoria primară lingvistică asigură reținerea și evocarea imediată doar a ultimelor cuvinte enunțate. Acest fenomen, cunoscut sub numele de efectul memorial de proximitate, este caracteristic memoriei de scurtă durată. Eficiența memoriei primare scade dacă imediat după preluarea informației apar elemente de distragere a atenției printr-un alt proces mental sau dacă se alungește intervalul între stocarea și evocarea acesteia. Fixarea mnezică a informației depinde de timpul de circulație a acesteia la nivelul circuitelor reverberante talamo-corticale. Consolidarea ei este asigurată prin repetare, facilitând trecerea la memoria secundară, sau de lungă durată.

*Memoria de lungă durată* privește stocarea tuturor tipurilor de informații care pot fi reamintite după ore, zile, luni sau ani de la engramarea lor. Caracteristic acestui tip de memorie este fixarea informației în funcție de semnificația acesteia și recunoașterea ei lentă, după un timp de căutare (secunde sau minute) prin numărul mare de informații stocate. Capacitatea de stocare apare practic nelimitată, grație reorganizării continue a memoriei preexistente. Uitarea se datorește, în cazul memoriei de lungă durată, interferențelor cu procesele de învățare realizate anterior sau ulterior memorizării. În primul caz este vorba de o inhibiție proactivă, iar în cel de-al doilea, de inhibiție retroactivă. Natura memoriei de lungă durată este diferită de aceea de scurtă durată, întrucât electroșocul sau anestezia profundă nu este urmată de pierderea faptelor memorate, așa cum se întâmplă în cazul memoriei de scurtă durată. După unii autori (Schmidt și Thews, 1983), memoria de lungă durată privește nu numai memoria secundară cu durată variabilă, ci și memoria permanentă, denumită și terțiară (fig. 584).

*Memoria terțiară* se referă la engramările care privesc propriul nume, cititul, scrisul și alte acte zilnice, care nu se uită, chiar în cazurile de alterare a celorlalte forme de memorare. Spre deosebire de memoria secundară, accesul la informația stocată este rapid în acest caz, iar uitarea nu apare decât excepțional, datorită practicii zilnice.

Pierderea parțială sau totală a memoriei poartă numele de *amnezie*. Aceasta poate fi anterogradă și retrogradă. Amnezia anterogradă privește faptele trăite după evenimentul cauzator al pierderii memoriei. Ea se întâlnește adeseori la alcoolicii cronici sau în leziunile hipocampice și

Fig. 584. Schema proceselor de memorizare.



se caracterizează prin pierderea memoriei recente și incapacitatea transferului de informații de la memoria primară la cea secundară.

Amnezia retrogradă constă în uitarea informațiilor stocate înainte de evenimentul care a produs amnezia respectivă. Este cazul amneziilor provocate de șocurile de diferite cauze (mecanice, electrice, apoplectice, anestezice etc.).

#### 20.18.2.2. Localizarea proceselor nervoase de memorare

Localizarea proceselor nervoase de memorare este greu de stabilit cu rigoarea necesară, deoarece la producerea lor participă numeroase structuri cortico-subcorticeale. Dacă în cazul memoriei de scurtă durată este indispensabilă integritatea morfo-funcțională a zonelor senzoriale primare, în cazul memoriei de lungă durată este vorba de participarea mai multor arii corticale. Un rol important revine proceselor neuro-chimice de la nivelul lobului frontal. Cortexul frontal, primind numeroase aferențe de la nucleii talamici nespecifici, hipocamp, amigdală, girusul cingulat și hipotalamus, reprezintă partea neocorticală a sistemului limbic implicată în comportament și învățare. Leziunile clinice sau experimentale practicate la nivelul lobului frontal de asociație se însoțesc frecvent de perturbări atât ale memoriei recente, cât și ale manifestărilor emoționale, de tipul impulsivității și iritabilității exagerate. Lobotomia frontală la om este urmată de scăderea capacității de memorizare, a emotivității și motivației. La rândul lor, lobii temporali sunt depozitarii unui mare număr de informații, engramate mai mult în lobul stâng, decât în cel drept. Stimularea electrică a zonei temporale posterioare determină perturbarea evocării unor fapte din trecutul îndepărtat. Excitarea părții

anterioare a lobului temporal alterează capacitatea de fixare în memorie a amintirilor. Regiunea hipocampică este importantă mai ales pentru stocajul informațiilor recente și transferul acestora în memoria de lungă durată. Capacitatea de memorizare apare alterată și în cazul leziunilor de lob parietal.

Stimularea cortexului temporo-parietal stâng perturbă evocarea verbală, respectiv extragerea din memorie a informațiilor stocate, realizând o adevărată amnezie retrogradă. Faptul este explicabil dacă se are în vedere prezența la acest nivel a ariei asociative Wernicke, ca principal mediu al activității intelectuale. În ceea ce privește memoria vizuală, aceasta depinde în primul rând de aria gnozie din lobul occipital (aria 18). Studiul cazurilor cu leziuni occipitale a permis localizarea diferită pentru memoria obiectelor animate și neanimate, precum și pierderea capacității de revizualizare și visare. Totodată, s-a precizat existența unei interacțiuni temporo-occipito-mezencefalo-diencefalice, cu rol în integrarea memoriei în timp și spațiu.

Dintre structurile subcorticele, corpul calos și comisura anterioară participă la transferul și stocarea difuză în emisferle cerebrale a memoriei de lungă durată. La rândul lor, nucleii talamici mediani dirijează informațiile verbale mai mult spre emisferul stâng și pe cele neverbale în emisferul drept. Stimularea nucleului pulvinar stâng provoacă pierderea retrogradă a memoriei recente verbale, în timp ce aceeași stimulare practică în partea dreaptă nu influențează memoria verbală, dar împiedică recunoașterea figurilor.

Pe de altă parte, lezarea corpurilor mamilari din hipotalamusul posterior determină pierderea capacității de memorare a informațiilor noi, ca în cazul sindromului Korsakov uman (caracterizat prin amnezie anterogradă). De menționat că hipotalamusul posterior intervine în procesele de memorare și, prin rolul său, în menținerea stării de veghe. Aceasta presupune integritatea formațiunii reticulate, a cărei alterare poate duce la amnezii totale. Unii autori (Glickman, 1961) susțin că hipocampusul și amigdala participă la procesele de memorizare prin intermediul formațiunii reticulate și al circuitului cortico-subcortical reprezentat de bucla Papez, rinencefalo-diencefalică. Hipocampusul, amigdala și sistemul limbic, în general, realizează nu numai filtrarea și stocarea informațiilor, ci asigură și suportul vieții emoționale. Pe această cale, stările psihice influențează procesele de memorare. Se știe că informațiile cu suport afectiv pozitiv se rețin mult mai ușor decât altele.

### 20.18.2.3. Bazele fiziologice ale memoriei

Mecanismul de producere al proceselor de memorizare este insuficient cunoscut.

În cazul *memoriei primare*, s-au enunțat mai multe teorii care pun engramarea și stocarea de scurtă durată a informației fie pe seama circuitelor reverberante locale, fie a potențării posttetanice.

Teoria circuitelor reverberante are la bază faptul că aria corticală stimulată continuă să emită potențiale de acțiune ritmice și după întreruperea excitantului pentru o scurtă perioadă de timp. Odată cu instalarea fenomenului de oboseală, la nivelul circuitului cortical local sau cortico-subcortical respectiv, memoria primară dispare. Același lucru pot realiza semnalele care interferează cu circuitul reverberant, cum sunt traumatismele craniene producătoare de stări comatoase, șocul electric și anestezia. Acestea alterează evocarea informațiilor recent engramate.

Teoria potențării posttetanice pune memoria de scurtă durată pe seama creșterii tranzitorii a excitabilității sinapselor implicate în conducerea și prelucrarea informației ajunse la nivel cortical. Experimental, s-a constatat că stimularea tetanică a unei sinapse este urmată de creșterea excitabilității sale timp de câteva secunde sau minute. La baza fenomenului de potențare posttetanică stă acumularea ionilor de calciu în teritoriul presinaptic și eliberarea crescută a mediatorului chimic din butonul terminal.

*Memoria secundară* se realizează prin mecanisme fizice și chimice diferite, mult mai complexe decât memoria primară. Acestea determină modificări anatomice macro- și microscopice la nivelul scoarței cerebrale. Macroscopic, s-a constatat involuția zonelor corticale inactive și îngroșarea acestora, produsă de stimularea intensă. Fenomenul a fost evidențiat mai ales la nivelul cortexului vizual, în absența sau sub influența stimulilor luminoși. La rândul lor, cercetările microscopice electronice au pus în evidență modificări ultrastructurale importante la nivelul sinapselor interneuronale corticale, reprezentate de creșterea numărului de terminații presinaptice, umflarea butonilor terminali și intensificarea densității materialului din spațiul sinaptic. Prin astfel de modificări sinaptice se asigură facilitarea circuitelor respective și engramarea informațiilor la nivelul nucleoproteinelor neuronale. Numeroase cercetări experimentale au demonstrat că în timpul procesului de învățare prin condiționare crește conținutul în ARN și sinteza proteinelor la nivelul neuronilor care participă la acest proces. Întrucât inhibarea sintezei proteice cu actinomycină sau puromicină este urmată de ștergerea actelor motorii învățate, s-a făcut presupunerea participării unor substanțe de natură proteică la procesele de memorare și învățare. Aceste substanțe cu structură peptidică, denumite conectine, posedă capacitatea de a stoca informații și a realiza legături sinaptice temporare caracteristice învățării. Sinteza lor la nivelul acizilor nucleici este activată de mediatorii chimici eliberați sub influența influxului nervos. Încorporarea aminoacizilor marcați crește mai ales în hipocampus și cortexul senzorio-motor. Repetarea consolidează legăturile sinaptice realizate de conectine, asigurând „bătătorirea” noii ești și engramarea de durată a informațiilor. După unii autori (Ungar, McConnel etc.), conectinele ar fi nu numai depozitoare, ei și purtătoare de informații. Cu ajutorul unei astfel de conectine, denumită scotofobin, extrasă din creierul șobolanilor condiționați la întuneric, s-a obținut îmbunătățirea procesului de învățare la șobolanii supuși condiționării. Anti-

serul specific, din contră, tulbură profund memorarea și învățarea. Neurochimia memoriei de lungă durată nu se limitează însă la activarea sintezei unor peptide specifice, ci este mult mai complexă. Ea are la bază participarea unei game variate de alte substanțe biologice active, cum sunt glicoproteinele, fosfoproteinele neuronale sintetizate în exces sub acțiunea unor factori hormonal locali și generali.

Dintre hormonii modulatori ai proceselor neuro-chimice de memorare, fac parte catecolaminele, ACTH, vasopresina, ocitocina, peptidele opioide etc. Atât catecolaminele cerebrale, cât și cele circulante îmbunătățesc memorarea și învățarea. Prin intermediul acestora acționează aminele deșteptătoare, de tipul amfetaminelor, precum și drogurile neuro-sedative pe bază de reserpină și fenotiazine. În timp ce ACTH și vasopresina cresc capacitatea de memorare a creierului, ocitocina exercită efecte inverse, de tip deprimant. La rândul lor, peptidele opioide (endorfine, enkefaline) acționează ca și ocitocina, în sens inhibitor, contribuind la producerea amneziei. Descărcările neurohormonale din timpul învățării modulează astfel procesele de memorare, în funcție de predominanța hormonilor activatori sau inhibitori ai capacității de stocare, consolidare și evocare a noilor informații. La producerea efectelor activatoare ale neurohormonilor participă sistemul adenilat ciclază-cAMP, stimulator al unei protein kinaze necesare atât biosintezei de conectine, cât și fosforilării suprafeței canalelor de potasiu cu răsnetul presinaptic corespunzător, scăderea conductanței pentru potasiu și creșterea acesteia pentru calciu. Difuziunea masivă a calciului în butonul sinaptic, determinând eliberarea crescută de mediator chimic, realizează îmbunătățirea transmiterii sinaptice și stocării de informații. Efecte inverse se produc în cazul activării sistemului guanilat ciclază-cGMP de către neurohormonii implicați în modularea memoriei în sens inhibitor.

Consolidarea memoriei de lungă durată necesită cel puțin 5—10 minute și se realizează prin procesul de facilitare sinaptică de către impulsurile activatoare exercitate asupra teritoriului presinaptic. Alterarea dinamicii corticale prin șoc, convulsii sau anestezie, în acest interval de timp, previne consolidarea. Aceasta are la bază repetarea informației respective, în vederea transferului memoriei primare în memorie secundară. Astfel, experiența senzorială este fixată și transformată în memorie de lungă durată. Un alt factor indispensabil consolidării memoriei este codificarea informației și depozitarea ei în asociație cu alte informații de același tip. Noile informații nu sunt stocate la întâmplare, ci sunt comparate cu cele vechi, pentru a se stabili diferențele și asemănările dintre ele. În felul acesta, atât fixarea și consolidarea, cât și recunoașterea și evocarea noilor informații vor fi favorizate. Când informația senzitivo-senzorială nu este întărită de impulsurile presinaptice facilitatoare, transmiterea și stocarea acesteia diminuează până la dispariție, datorită fenomenului de habituare sau obișnuință. Aceasta constă în descreșterea sau dispariția unui răspuns preexistent, ca urmare a repetării stimulului care l-a declanșat. Habituarea, ca particularitate a memo-

riei, este denumită și învățare negativă, întrucât conferă sistemului nervos capacitatea de a învăța să nu mai răspundă la stimulii care și-au pierdut semnificația biologică. La nivel molecular, habituarea rezultă din închiderea progresivă a canalelor membranare de calciu și reducerea difuziunii acestuia în butonul sinaptic, ca principal factor eliberator de substanță mediatoră. Efecte inverse au loc în cazul facilitării sinaptice datorită creșterii permeabilității membranei presinaptice pentru ioni de calciu și eliberării crescute de mediator chimic în teritoriul postsinaptic. Prin modificările fizice și chimice de tip facilitator de la nivelul sinapselor interneuronale centrale se realizează trecerea de la memoria primară, de scurtă durată, la cea secundară, de lungă durată. În ambele cazuri, rolul cheie revine regiunii sinaptice și mașinăriei chimice de la acest nivel, formatoare de substanțe specifice engramării, stocării și conservării informațiilor, ca bază de plecare a celor mai variate forme de activitate nervoasă superioară.

### 20.18.3. PROCESUL DE ÎNVĂȚARE

Învățarea este procesul neuro-fiziologic prin care se realizează dobândirea unor noi cunoștințe sau deprinderi pe bază de informație și experiență. Actul complex al învățării permite animalelor superioare și omului să se adapteze la mediul în care trăiește și să facă ceea ce nu puteau face înainte. El presupune preluarea de informații și acumularea de cunoștințe prin memorare, precum și discriminarea a ceea ce este util de ceea ce este inutil sau periculos, în vederea elaborării reacțiilor comportamentale și neuro-psihoice adecvate. Dezvoltarea cunoștințelor și abilităților motorii, ca rezultat al învățării, începe încă din perioada engramării dinamice a informațiilor și continuă cu modificările sinaptice structurale din timpul memoriei secundare, de lungă durată. Prin activarea ulterioară a sinapselor interesate în procesul de memorare, conținutul memoriei poate fi restabilit, determinând răspunsurile corespunzătoare.

#### 20.18.3.1. Modalități de învățare

În general, învățarea este de două feluri, asociativă și neasociativă. În timp ce învățarea asociativă necesită stabilirea unor relații predictive între stimuli, cea neasociativă se realizează fără intervenția unor asemenea relații. Ambele se bazează pe repetare și experiență.

*Învățarea neasociativă.* Cea mai simplă formă de învățare neasociativă este habituarea (obișnuință), denumită și învățare negativă. În esență, este vorba de scăderea progresivă a amplitudinii răspunsului după aplicarea repetată a aceluiași stimul. Ca exemplu poate fi dat reflexul de orientare produs de un stimul sonor, care se atenuează până la stingere dacă nu este însoțit de un eveniment asociat stimulului respectiv.

O altă formă de învățare neasociativă o reprezintă facilitarea, sau sensibilizarea. Aceasta constă în creșterea răspunsului comportamental

sau neuro-psihic, rezultată din asocierea unui stimul nociv cu unul neutru. Dacă la un câine sau o pisică se asociază un stimul sonor cu altul dureros, stimularea sonoră ulterioară va determina reacții mai intense decât cele inițiale.

**Învățarea asociativă.** La rândul său, învățarea asociativă se poate realiza fie prin condiționare reflexă clasică, fie prin condiționare operantă sau instrumentală. Bazele învățării asociative au fost puse cu ajutorul reflexelor condiționate descrise de Pavlov. Acestea sunt grefate pe fondul reflexelor innăscute, necondiționate.

**Reflexele condiționate** se formează prin asocierea unui excitant necondiționat cu unul la început indiferent. Excitantul indiferent devine condiționat prin repetarea asocierii. Termenul de indiferent se referă la reacția necondiționată și nu la valoarea sa absolută. Asocierea unui excitant necondiționat cu un stimul indiferent sau condiționat determină stabilirea de conexiuni interneuronale noi după un număr variabil de stimulări cuplate, urmate de apariția reacției reflexe la aplicarea numai a excitantului condiționat. Exemplul clasic este reflexul condiționat salivar demonstrat de Pavlov la câini cu fistulă salivară. Stimulii condiționați auditivi sau vizuali indiferenți, asociați cu excitantul absolut (hrana), provoacă salivarea reflex condiționată după un număr de asocieri, ca urmare a conexiunilor temporare funcționale create între centrul salivar subcortical și aria corticală stimulată concomitent de către excitantul condiționat (fig. 585).

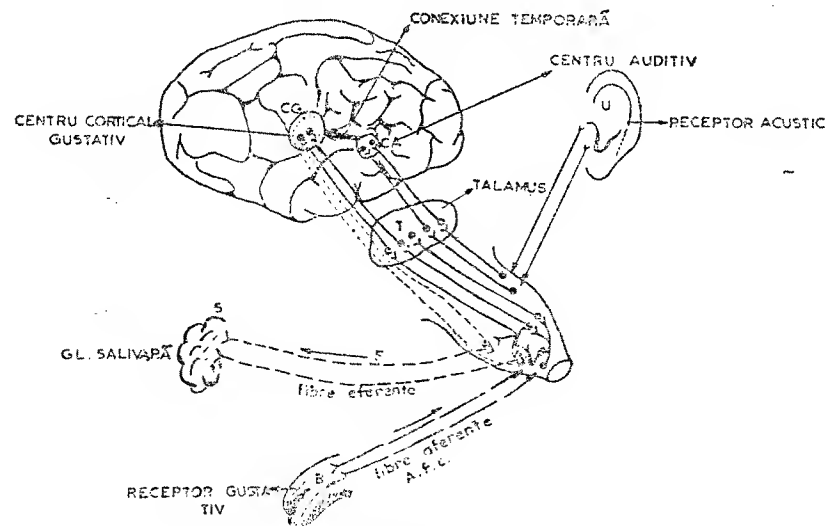


Fig. 585. Schema simplificată a mecanismului de elaborare a reflexului condiționat salivar.

Prin procese neuro-fiziologice similare de condiționare și transfer al semnificației semnalelor se realizează comportamentul responsiv și învățarea la om. Reflexele condiționate se formează în decursul existenței, însumând experiența individuală și cunoștințele acumulate. Determinând reacții comportamentale adecvate la situații care se repetă, ele îmbunătățesc continuu funcția de adaptare a organismului la condițiile variabile ale mediului extern sau intern. Pentru ca învățarea prin condiționare să se realizeze în condiții optime, este necesar ca între stimulul necondiționat (absolut) și cel indiferent (condiționat) să existe anumite raporturi de timp. Astfel, stimulul condiționat trebuie să preceadă cu puțin pe cel absolut, iar intensitatea lui să fie adecvată. Un șoc electric puternic, de exemplu, nu va putea deveni excitant condiționat salivar, întrucât provoacă reacții inverse, de inhibare a salivăției. Odată realizat, reflexul condiționat trebuie întărit din timp în timp cu excitantul necondiționat (absolut), pentru a se evita fenomenul de stingere a reflexului respectiv.

Din punct de vedere anatomo-fiziologic, condiționarea clasică include cel puțin trei categorii de neuroni:

- neuroni aparținând căii aferente senzoriale necondiționate;
- neuroni aferenți stimulați de excitantul condiționat;
- neuroni aferenți care inițiază și realizează răspunsul reflex.

La aceștia se adaugă neuronii căii aferente nespecifice din formațiunea reticulată, precum și neuronii de asociație care realizează conexiunile temporare caracteristice condiționării reflexe. La baza legăturii funcționale nou-create stau modificări neuro-chimice și plastice ale sinapselor interneuronale de tipul celor din memoria de lungă durată (creșterea și înmulțirea prelungirilor dendritice și axonale, umflarea butonilor terminali, îngustarea fantei sinaptice). Problema elaborării reflexelor condiționate este, desigur, mult mai complexă, un rol important revenind circuitelor reverberante cortico-subcorticale, la care participă formațiunea reticulată mezencefalică, structurile limbice și nucleii talamici, alături de scoarța cerebrală, ca principal loc de integrare și elaborare a reacției reflexe condiționate.

Studiul modificării EEG și al potențialelor evocate din timpul condiționării a evidențiat fenomenul de activare difuză electroencefalografică și răspunsuri evocate în diferite arii corticale. Condiționarea electrocorticală, evidențiată de blocarea undelor alfa (reflex condiționat de alfa-blocare), este împiedicat prin lezarea nucleilor talamici cu proiecție difuză, sugerând sediul talamic al condiționării reflexe. Unii autori (Gastaut) atribuie formațiunii reticulate rolul de a forma conexiuni temporare prin condiționare, întrucât atât stimulii necondiționați, cât și cei indiferenți ajung la scoarța cerebrală și pe calea nespecifică a formațiunii reticulate. Distrugerea sau blocarea acestora suprimă reacțiile reflex-condiționate.

Spre deosebire de excitantul absolut, care este specific, stimulul condiționat poate deveni orice agent capabil să excite structurile cortico-



subcortice, prin intermediul unui receptor oarecare. Acesta poate fi de natură senzitivo-senzorială sau abstractă, cum este cazul timpului înregistrat datorită fenomenelor ciclice din organism. Dacă se alimentează în mod repetat un câine și i se suprimă la un moment dat alimentarea, acesta va prezenta reacție reflexă la timpul corespunzător, datorită formării de legături condiționate la timp. În general, reflexul condiționat nu este o copie fidelă a celui necondiționat, iar stimulul condiționat nu se poate substitui complet celui necondiționat în declanșarea reflexului.

Din punctul de vedere al teoriei informației, se admite că, în timp ce excitantul necondiționat duce de la început cantitatea mare de informații la centrul reflecși superiori, stimulul condiționat inițial nu oferă încă o informație și numai prin asociere repetată cu cel necondiționat capătă valoare informațională, ca urmare a transferului de informații de la excitantul necondiționat.

Răspunsul obținut este rezultatul interacțiunii mesajului transmis spre cortex, prin sistemele senzitivo-senzoriale specifice, cu experiența anterioară, în vederea stabilirii semnificației celei prezente și elaborării mesajului eferent. În timp ce reflexul necondiționat funcționează ca un servomecanism cu structură constantă, reflexul condiționat are la bază conexiunea temporară creată de asocierea repetată a doi sau mai mulți excitanți ajunși la centrul reflex pe căi diferite. Prin repetare euplată, stimulul indiferent devine semnificativ și determinant al răspunsului condiționat.

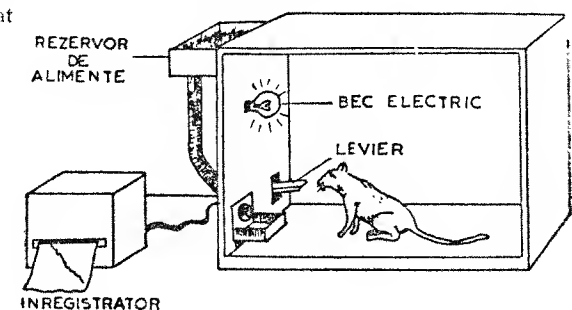
Învățarea prin condiționare clasică, astfel realizată, se desfășoară în trei etape. Prima etapă, preliminară, privește modificarea atenției produse de apariția excitantului neutru sau indiferent. În cea de-a doua etapă are loc transformarea acestuia în stimul semnificativ (condiționat), la nivelul structurilor nervoase declanșatoare ale reflexului necondiționat, ea urmare a asocierii și receptării excitantului absolut cu cel indiferent. Etapa a treia constă în procesul de învățare propriu-zisă a răspunsului neuro-efector la acțiunea excitantului condiționat, fără participarea stimulului absolut.

Spre deosebire de condiționarea de tip clasic, generatoare de răspunsuri reflexe involuntare, condiționarea instrumentală se realizează voluntar sau accidental.

Condiționarea instrumentală stă la baza comportamentului operant descris de Skinner (1935). Caracteristica acestui tip de învățare este apariția răspunsului declanșat de subiectul însuși, fără componentă reflexă necondiționată determinată de stimulii externi. Deși reacțiile pot fi influențate de situații sau factori ai mediului ambiant, ele sunt întărite de diferite modalități de recompensă care le urmează. Întărirea poate fi pozitivă (plăcere, hrană, încuviințare, bani etc.) sau negativă (durere, pedeapsă, ofensă sau jignire).

Evenimentele care produc întărire sunt primare, secundare și generalizate. Întăririle primare satisfac nevoi biologice, cum sunt hrana sau îndepărtarea de durere. Întăririle secundare au la bază o întărire primară care, prin condiționare, a căpătat valoare de întărire proprie.

Fig. 586. Reflex condiționat instrumental.



Ca exemplu poate fi dat sunetul unui clopoțel ce anunță masa unei persoane informate. La rândul lor, întăririle generalizate au la bază evenimente asociate în trecut cu mai multe tipuri de întăriri primare sau secundare, cum ar fi banii, un gest de aprobare sau încuviințare etc. Orice răspuns urmat de o astfel de întărire va fi în mod repetat memorat și învățat. Reîntărirea produsă de orice eveniment pozitiv sau negativ va contribui la consolidarea memorării și învățării.

Condiționarea instrumentală sau operantă a fost demonstrată experimental de către Skinner (1935) la șobolani. Folosind o cușcă prevăzută cu un mic levier și un distribuitor de hrană declanșat prin intermediul levierului respectiv, acesta a observat că apăsarea, din întâmplare, pe levier, urmată de eliberarea hranei constituie pentru șobolan reeompensă actului motor ce va fi repetat ori de câte ori îi va fi foame. Actul motor de apăsare pe levier produs de foame devine reflex condiționat operant, pentru că el efectuează operația eare procură reeompensă.

Fenomene similare au loc în cazul unei pisici flămânde, plasată într-o cușcă prin care se vede hrana situată în afară (fig. 586). Dăcă în interiorul cuștii există un levier pentru deschiderea ușii, pisica agitată va acționa pe dispozitivul respectiv, în cursul activității sale de explorare, în vederea obținerii hranei. Deschiderea ușii constituie pentru animal un fapt atât de important din punct de vedere biologic, încât va fi memorizat și reprodus ulterior cu mai mare precizie și ușurință. Întărirea prin recompensă devine astfel condiție obligatorie a formării și evoluției reflexelor condiționate operante. Ea asigură, printre altele, dressajul la scara animală. Având la bază fenomene motivaționale volitive, învățarea cu ajutorul acestei forme de condiționare presupune participarea obligatorie a scoarței cerebrale.

Răspunsurile condiționării operante pot fi stinse, ca și cele ale condiționării clasice, dacă nu sunt întărite. Stingerea este un proces gradat, produs de lipsa întăririi anterioare. Pedeapsa, deși constituie un instrument util de învățare, nu trebuie opusă în mod neeesar întăririi, întrucât poate determina efecte inverse asupra comportamentului. În mediul complex de viață, numeroși stimuli indiferenți devin, prin asociere cu alte

forme de activitate ale organismului, excitanți condiționați producători de stereotipuri dinamice sau de noi reacții condiționate. Din punct de vedere EEG, nu sunt diferențe semnificative între condiționarea pavlovistă (clasică) și cea operantă. Stabilind legături noi între stimuli repețiți, din mediul extern sau intern, și diversele acte învățate, reflexele condiționate dețin un rol important atât în reglarea funcțiilor vegetative, cât și în realizarea diferitelor forme de activitate comportamentală și neuro-psihică dobândite prin învățare. Substituirea stimulului condiționat cu cuvinte care semnifică excitantul respectiv stă la baza condiționării verbale.

Capacitatea de învățare depinde nu numai de condiționare, ci și de nivelul de inteligență, ca facultate cognitivă învățată.

#### 20.18.4. INTELIGENȚA

Inteligența poate fi definită drept capacitatea intelectuală învățată de înțelegere, rezolvare și adaptare la noile probleme și condiții de viață. În afara factorului ereditar dominant, inteligența implică și un factor ambiental, socio-cultural. Plecându-se de la această dublă participare, s-au descris două forme de inteligență. Prima, denumită și inteligență A, privește eficiența cerebrală învățată în determinarea vitezei și nivelului dezvoltării intelectuale a copilului într-un mediu ambiant optim. Cea de-a doua formă este inteligența de tip B, formată pe bază de învățare și modulare a zestreii ereditare sub influența mediului inconjurător. Nivelul inteligenței poate fi apreciat cu ajutorul testelor de inteligență (IQ), în funcție de gradul de maturare a sistemului nervos, de capacitatea de învățare și rezolvare a situațiilor sau problemelor formulate în acest scop. Dezvoltarea inteligenței este completă la vârsta maturizării nervoase, trecând prin stadiile de inteligență senzorio-motorie până la 2 ani, de gândire preconceptuală între 2 și 4 ani, gândire intuitivă între 4 și 7 ani, de operații concrete (concepte, clase, relații etc.) între 7 și 11 ani și de operații formale abstracte, specifice adolescentului și adultului. Ca și învățarea, inteligența, privită prin prisma teoriei holiste actuale, presupune integritate structurală, chimică și funcțională a emisferelor cerebrale. Performanțele sale sunt afectate de fenomenele patologice de degenerare neuronală. Stabilirea nivelului de inteligență prezintă o deosebită importanță socială.

#### 20.18.5. GÂNDIREA

Gândirea, ca produs specific al creierului uman, reprezintă forma cea mai înaltă a cunoașterii, care oferă posibilitatea reflectării realității și proiectării acțiunilor viitoare. Depășind senzorialul și situându-se pe treapta superioară a activității logice, gândirea realizează pe baza informațiilor acumulate reflectarea lumii materiale sub formă de idei, în vederea rezolvării permanente a problemelor ridicate de viață și adaptării la solicitările mediului ambiant. Ea operează cu noțiuni, care re-

flectă însușirile esențiale ale unui obiect sau fenomen din mediul inconjurător, extrase prin abstractizare. La rândul lor, noțiunile sunt grupate în diferite asocieri logice pe baza asemănării, contrastului, cauzalității, interdependenței etc., desemnând legăturile existente între obiecte și fenomene stabilite prin raționamente inductive și deductive. Bazele neuro-fiziologice, biofizice și neuro-chimice ale gândirii sunt insuficient cunoscute. În afara integrității morfo-funcționale a sistemului nervos central, ele presupun numeroase procese nervoase, cum sunt excitația și inhibiția, iradierea, concentrarea, inducția reciprocă, memorizarea, analiza și sinteza, generalizarea, abstractizarea, formarea legăturilor temporare între primul și cel de-al doilea sistem de semnalizare etc. Corelarea, integrarea și prelucrarea informațiilor fiind trăsături fundamentale ale gândirii, substratul material al acestor procese este reprezentat de activarea circuitelor neuronale implicate în memorare, condiționare și învățare din ariile nespecifice lobilor frontal, parietal și temporal. Activarea este determinată fie de explorarea lumii obiective pe baza senzațiilor, percepțiilor și reprezentărilor formate în cursul activității practice, fie de informațiile anterior stocate.

Prin procese de reverberație de-a lungul lanțurilor asociative neuronale, se realizează analiza, sinteza și compararea noilor informații cu cele anterioare, până la stabilirea congruenței acestora. Astfel, gândirea corelează și integrează fenomene, informații și diferite stări psiho-afective prezente cu elementele conștiente sau subconștiente engramate anterior, concretizându-se fie prin acte motorii, fie sub forma unor elaborări ideative sau ideo-motorii (verbale). Ea este influențată atât de mediul fizico-biologic, cât și de cel social, întrucât se bazează nu numai pe experiența proprie, ci și pe cea a societății. Între gândire și limbaj există o veritabilă unitate, deși elemente de gândire sunt posibile și în afara limbajului (gândirea intuitivă, neverbală). Ca exemplu pot fi date cazurile de afazie cu păstrarea capacității de memorizare, învățare și gândire. Fenomene inverse, de dezorganizare profundă a gândirii, sunt posibile în cazurile de leziuni frontale. Deși limbajul nu este un mijloc indispensabil pentru efectuarea unor operații logice, el asigură comunicarea, fixarea și acumularea rezultatelor cunoașterii (gândirea verbală). De aceea, limbajul deține un rol însemnat în dezvoltarea gândirii logice. Limbajul, ca expresie materială a ideilor, este elementul formator al gândirii umane. Între limbajul gândit (interior) și cel exprimat verbal (exterior) există o strânsă unitate. Primul poate fi însoțit de articulații verbale subliminare sau de manifestări electrice la nivelul mușchilor fonatori. Înregistrarea curenților de acțiune la nivelul laringelui în timpul efectuării unor operații mintale gândite pune adeseori în evidență descărcări electrice asemănătoare celor din timpul exprimării prin limbaj vorbit (exterior). Limbajul interior, precedând pe cel verbal, reprezintă, de fapt, procesul de gândire redus la elementele indispensabile gândirii verbale. Substratul neuro-fiziologic al relațiilor existente între gândire și limbaj este numai parțial comun, întrucât gândirea are sediu predominant în lobul frontal, foarte dezvoltat la om, în timp ce componenta

centrală a limbajului se întinde de la baza circumvoluțiunii frontale ascendente (aria Broca) până la partea postero-superioară a lobului temporal din emisferul dominant. La acest nivel confluează căile neuronale asociative de la nivelul lobilor frontal, parietal, temporal și occipital, formând aria interpretativă generală sau aria gnoxică, descrisă de Wernicke. Distrugerea ariei Wernicke din emisferul nedominant este urmată de pierderea funcțiilor intelectuale, începând cu incapacitatea de a citi și sfârșind cu tulburarea profundă a gândirii logice, până la demență. Stimularea electrică a ariei Wernicke alterează, de asemenea, funcțiile gnoxică și interpretativă ale scoarței cerebrale, determinând halucinații auditive sau vizuale. Pe baza acestor dovezi clinico-experimentale, se admite că raționamentul intelectual și remanierea lui continuă în funcție de noile informații realizează activitatea integrată a scoarței cerebrale la nivelul ariei interpretative generale Wernicke din emisferul nedominant. Tulburările proceselor complexe de gândire pot fi de conținut (obsesii, idei prevalente sau delirante), de ritm (accelerare sau lentoare ideativă), de coerență și de expresie verbală sau grafică. Ele au cauze variate și sunt consecința alterărilor metabolice și funcționale extinse, de regulă, și la alte zone cortico-subcorticeale decât cele fronto-parieto-temporale, care asigură funcțiile gnoxică și interpretativă ale creierului.

#### 20.18.6. VORBIREA

Vorbirea constituie principala modalitate de exprimare și comunicare a diferitelor forme de activitate neuro-psihică umană. Împreună cu exprimarea grafică și gestică, vorbirea asigură limbajul oral, scris sau gestual, ca manifestări specifice de comunicare interumană. Depășind limitele sistemelor de comunicare proprii animalelor, creierul uman posedă capacitatea de a transmite prin vorbire diversele semnale codificate, stabilite convențional sub influența factorilor de mediu ambiental, familial și social.

Vorbirea reprezintă sinteza organică a proceselor fonematice (de percepere a sunetelor legate de vorbire), semantice (de înțelegere a semnificației cuvintelor), propoziționale (de stabilire a raporturilor corecte între cuvinte) și conceptuale (simbolice) a cuvintelor folosite. Ea evoluează de la simpla emisie de sunete cu modulații reduse și uniforme, ca rezultat al existenței unui reflex motor înăscut, până la stadiul de vorbire articulată, coerentă, cu particularități individuale și caracteristici locale, perfectibile în tot cursul vieții.

Funcțiile limbajului, în general, și ale vorbirii, în particular, sunt: comunicativă, cognitivă, emoțional-expresivă și imperativ-persuasivă (ordine, invitație, rugămintă, sfat etc.).

Vorbirea începe spre sfârșitul primului an de viață prin imitarea cuvintelor auzite, ceea ce presupune integritatea sistemului auditiv. Dacă pronunția nu este fidelă, prin comparare auditivă și corectări re-

petate de articulare se ajunge la pronunțarea corectă a cuvintelor. Însușirea vocabularului se realizează prin condiționare reflexă, cuvântul pronunțat fiind asociat în mod repetat cu vederea obiectului sau persoanei pe care o reprezintă. Ulterior, copilul reușește să arate obiectul sau persoana al căror nume se pronunță, recunoscându-le ca urmare a asocierilor audio-vizuale. În felul acesta, se constituie limbajul vorbit, care se îmbogățește progresiv prin învățare. Substituindu-se primului sistem de semnalizare, cuvintele devin, după expresia lui Pavlov, „semnale ale semnalelor”, iar vorbirea reprezintă cel de-al doilea sistem de semnalizare.

În elaborarea limbajului vorbit este indispensabilă participarea aparatului auditiv. În acest sens pledează faptul că surdul din naștere rămâne mut și că surditatea survenită sub 5 ani determină pierderea limbajului articulat. La rândul său, limbajul scris începe să se dezvolte la vârsta de 5—6 ani, elaborarea sa realizându-se prin mecanisme reflex condiționate analoge celor ale limbajului oral. Scrisul are la bază însușirea imaginilor vizuale ale literelor, cifrelor și cuvintelor prin învățare, dublată de stabilirea relațiilor dintre cuvintele auzite și cele scrise. Atât limbajul vorbit, cât și cel scris comunică mesaje care se referă la modul de reflectare a realității obiective în sistemul nervos central, sub forma unor simboluri exprimate verbal sau grafic.

**Bazele neuro-fiziologice ale vorbirii** sunt incomplet elucidate. Aferențele senzitivo-senzoriale auditive, vizuale, tactile, kinestezice etc., ajunse sub forma impulsului nervos modulat în amplitudine și frecvență la nivelul zonelor corticale de proiecție specifică, sunt integrate, analizate și decodate, dând naștere percepțiilor primare respective. De la nivelul zonelor corticale specifice, informațiile decodate sunt dirijate prin intermediul ariilor interpretative din jur la zonele de alegere, formare și exprimare a cuvintelor din emisferul dominant, în vederea încodării și elaborării comenzilor neuro-efectoare motorii spre organele fonatorii emițătoare de sunete articulate. Aceste zone sunt reprezentate de aria vorbirii Broca, situată la baza circumvoluției frontale ascendente (aria 44 — Brodman) și de aria interpretativă generală, sau gnoxică, descrisă de Wernicke la nivelul zonei postero-superioare a lobului temporal. De fapt, întreaga suprafață corticală fronto-temporo-parieto-occipitală dintre centrul vorbirii (Broca) și aria interpretativă Wernicke constituie dispozitivul nervos al limbajului vorbit (fig. 587).

Numeroase observații clinice confirmate de cercetări clinico-experimentale au demonstrat lateralizarea vorbirii. În timp ce leziunile emisferului stâng produc afazie, cele ale emisferului drept nu determină decât excepțional tulburări afazice. Pe această bază s-a conchis că emisferul stâng este dominant la persoanele dreptace și invers la cele stângace. La aproximativ 90—95% din persoanele sănătoase, emisferul stâng este dominant. La acestea, aria interpretativă Wernicke din partea stângă este cu peste 50% mai mare decât cea a emisferului drept.

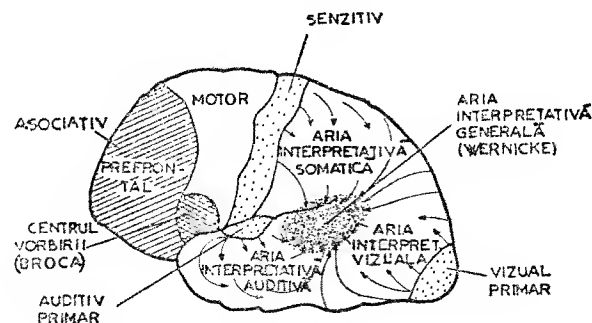


Fig. 587. Dispoziitivul nervos central al limbajului vorbit.

Localizarea nefiind riguroasă în multe cazuri și, mai ales, la ambidextri, atât leziunile emisferului stâng, cât și ale celui drept produc afazie. La rândul său, afazia este predominant motorie, sau de exprimare, în cazul lezării ariei Broca, din cauza relațiilor sale de imediată vecinătate cu cortexul motor, care controlează mușchii feței, limbii, palatului și laringelui. Pacientul înțelege în acest caz cuvintele auzite sau scrise, dar este incapabil să le pronunțe, chiar dacă nu prezintă paralizii mușchilor respectivi. În majoritatea cazurilor, afazia motorie se însoțește de hemiplegie dreaptă, datorită extinderii leziunilor corticale. Când acestea privesc aria interpretativă Wernicke, afazia este de tip senzorial. Bolnavul aude ce i se spune, dar nu înțelege sensul cuvintelor, prezentând surditate verbală. Totodată, nu înțelege semnificația cuvintelor scrise, tulburare denumită cecitate verbală, sau alexie. Fenomenele afazice se însoțesc, în astfel de cazuri, de scăderea capacității intelectuale. Polimorfismul tulburărilor afazice depinde de extinderea leziunilor nervoase create de vicierea irigației asigurate de artera silviană. Componenta corticală a limbajului vorbit acționează prin intermediul căilor nervoase motorii asupra musculaturii organelor fonatorii, de producere și articulare a sunetelor. Acestea aparțin aparatului respirator, pe de o parte, și segmentului superior al tubului digestiv, pe de altă parte. Vorbirea la nivelul periferic se realizează în timpul expirului, cu participarea a trei principale sisteme:

- sistemul energetic (respirator), care asigură producerea sunetelor la nivelul aparatului generator, reprezentat de mușchii expiratori;
- sistemul generator de sunete, cu o componentă tonală (laringe și corzi vocale) și alte generatoare de zgomote (buze, limbă, dinți, palat dur și văl moale);
- sistemul rezonator, reprezentat de cavitățile modulatorie (gură, faringe-laringe) și nemodulatorie (cavitate nazală și nazo-faringe).

Producerea sunetelor la nivelul laringelui ca organ al fonației este prezentată la subcapitolul consacrat fenomenelor accesorii ale respirației

## 20.18.7. AFECTIVITATEA

Afectivitatea cuprinde totalitatea trăirilor afectiv-emoționale care reflectă atitudinea și relațiile subiective față de realitatea obiectivă. Având caracter pregnant subiectiv, afectivitatea se manifestă sub forme variate de dispoziții, emoții, sentimente, afecte și pasiuni.

Dispozițiile sunt trăiri afective latente, legate de starea funcțională a organismului, reflectând gradul de adaptare la factorii de ambianță. Emoțiile sunt reacții afective puternice, de scurtă durată, create de situații neprevăzute ale organismului. Ele se manifestă sub diferite stări afective, negative și pozitive, de la anxietate și furie, până la plăcere și fericire.

Sentimentele sunt manifestări afective specifice omului, ce reflectă relațiile complexe interumane și cu mediul înconjurător, în general.

Afectele sunt trăiri emoționale intense, bruște și de scurtă durată, însoțite de modificări gestuale (somatice) și neuro-vegetative.

În sfârșit, pasiunile sunt stări afective intense și stabile, cu impuls puternic volițional spre activitate.

Toate formele de comportament afectiv-emoțional au un puternic suport motivațional, care direcționează diversele forme de activitate ale individului spre satisfacerea dorințelor biologice sau spirituale ale acestuia. Ele se răsfrâng nu numai asupra activității psihice, ci și asupra organelor interne, prin intermediul sistemului nervos vegetativ și al verigii neuro-endocrine. Datorită interdependenței dintre trăirile afectiv-emoționale și cele somatice, emoțiile dețin un loc important în patogenia bolilor psiho-somatice.

Deregările somatice de cauză psiho-emoțională se realizează pe trei căi principale: neuro-motorie somatică, neuro-vegetativă și hormonală, cu participarea complexului hipotalamo-hipofizar și a glandelor subordonate acestuia. Ca urmare a stării de hiperactivitate somato-vegetativă și neuro-endocrină, apar fenomene de hiperexcitabilitate musculară, anxietate, insomnii, urmate de oboseală, palpitații, constipație, spasme dureroase ale musculaturii tubului digestiv, hipertiroidie, dismenoree.

Formațiunile nervoase implicate în afectivitate alcătuiesc ansamblul cortico-subcortical denumit *sistem limbic* sau „*creier emoțional*”. Acesta este format din numeroase structuri nervoase: paleocorticele (hipocampusul, cornul Ammon, lobul piriform, bulbul olfactiv, girusul dințat, girusul cingulat), subcorticele (amigdala, aria septală, nucleii anteriori talamici, nucleii hipotalamici, nucleii reticulari mezencefalici) și neocorticele, aparținând cortexului asociativ prefrontal. Dispuse sub forma a două inele în jurul formațiunilor diencefalo-mezencefalice, structurile paleocorticele asigură legătura dintre neocortex și partea inferioară a sistemului limbic, în centrul căruia se găsesc nucleii hipotalamici.

Bucula închisă, formată de conexiunile neuronale dintre hipocamp, fornix, corpii mamilari hipotalamici, nucleii talamici anteriori, cortexul cingulat și înapoi la hipocamp, constituie circuitul sau bucla Papez. Prin intermediul acesteia se realizează componenta psiho-emoțională a diverselor forme de comportament. Fenomenul de postdescărcare prelungită de

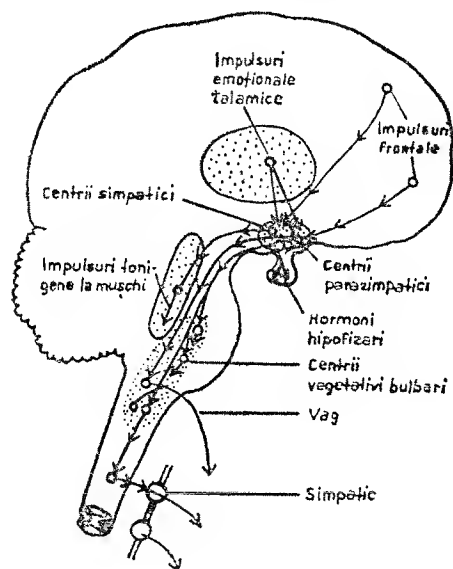


Fig. 588. Influențe cortico-subcortice asupra descărcărilor simpatice periferice.

la acest nivel explică durata mai mare a răspunsului emoțional decât a stimulului care l-a declanșat.

Sistemul limbic și, în special, nucleul amigdalian reglează comportamentul afectiv al individului. Leziunile bilaterale ale zonei amigdalo-hipocampice sunt urmate de amnezie și agnozie vizuală, însoțite de hipersexualitate. Excitarea electrică determină creșterea debitului verbal și percepții senzoriale plăcute. Stimularea nucleului amigdalian provoacă, din contră, o senzație de frică, urmată de furie. La animale, excitarea amigdalei hipocampusului, talamusului și tegumentului mezencefalic produce frică, iar cea a septului și regiunii preoptice provoacă plăcere. Complexul neural hipotalamic exercită o puternică funcție moderatoare asupra comportamentului afectiv. Distrugerea sa determină hiperactivitate și hiperemotivitate în cazul suprimării nucleilor hipotalamici anteriori. Efecte similare apar în cazul stimulării hipotalamusului postero-lateral, însoțite de tahicardie, creșterea presiunii sanguine și reacții motorii de furie și agresivitate (luptă). La producerea acestora participă sistemul nervos simpatic, prin intermediul căruia se realizează modificările organice din emoții (fig. 588). În timp ce stimularea hipotalamusului antero-median provoacă liniștirea animalului, cea a nucleilor periventriculari determină reacții de teamă și pedeapsă. Un rol important revine hipotalamusului și în producerea senzației de plăcere, respectiv de recompensă. Excitarea repetată a unui nucleu din hipotalamusul ventro-median, prin intermediul electrozilor cronici generatori de senzații plăcute, determină animalul de experiență să se autostimuleze prin închiderea circui-

tului electric, cu ajutorul unui levier pe care apasă cu frecvență crescândă de până la 10 000 pe oră (Olds, 1961).

La rândul său, cortexul frontal determină modificări în comportamentul emoțional, îmbogățind și amplificând reacțiile emotive necondiționate cu altele condiționate sau evocând emoții pe baza unor amintiri și situații trăite în trecut. În general, scoarța cerebrală exercită, ca și rinencefalul, o acțiune inhibitoare asupra formațiunilor nervoase diencefalice. La animalele decorticate, reacțiile emotive sunt mai brutale, căpătând un caracter violent (pseudofurie). În timpul stărilor de încordare emoțională se produc fenomene electrice de activare corticală, reprezentate de dispariția undelor alfa pe EEG. Cortexul, la rândul său, poate controla, modula și adapta până la un punct comportamentul afectiv în condițiile impuse de mediul extern sau intern.

Exprimarea stărilor emoționale se realizează pe căi multiple, voluntare și involuntare, începând cu expresia feței și a vocii și sfârșind cu modificările unor funcții vegetative (ritmul cardiac, temperatura cutanată, colorația tegumentelor etc.) și endocrine (hipersecreția de catecolamine, ACTH, corticoizi etc.).

## 20.19. ACTIVITATEA BIOELECTRICĂ A SCOARȚEI CEREBRALE

Neuronii corticali, la fel ca orice celulă nervoasă, prezintă o serie de proprietăți bioelectrice, ca rezultat al distribuției particulare a sarcinilor ionice de o parte și de alta a membranei, atât în repaus, cât și în cursul activării sale.

Țesutul cerebral uman conține aproximativ  $3 \times 10^9$  neuroni, la care se adaugă un număr de peste 10 ori mai mare de celule gliale. Din combinarea activității acestor elemente rezultă variațiile (continue și ritmice) de potențial electric, care au loc la nivelul creierului uman în tot cursul vieții, atât în stare de veghe, cât și în timpul somnului.

Modificări tranzitorii deosebite ale activității bioelectrice pot fi obținute în regiuni restrânse ale țesutului cerebral prin stimularea diverselor sisteme senzoriale, obținându-se astfel potențiale evocate caracteristice. Detalii deosebite pot fi obținute prin utilizarea unor microelectrozi, care pot fi inserați în imediata vecinătate sau chiar în interiorul unui neuron, prin intermediul căruia se pot urmări variațiile activității bioelectrice unitare în diferite condiții experimentale.

Înregistrarea extracelulară a potențialului unitar dă indicații numai asupra variațiilor excitatoare ale potențialului de membrană, iar urmărirea intracelulară aduce informații și în legătură cu influențele inhibitoare și cu modificările produse de excitanți cu intensitate subliminară.

### 20.19.1. TRASEUL EEG NORMAL

Înregistrarea activității bioelectrice deviate la suprafața creierului sau la suprafața craniului arată o activitate electrică continuă. Traseul și in-

tensitatea acestei activități bioelectrice sunt determinate în mare măsură de nivelul general de excitare a creierului, ca urmare a activității sistemului reticulat activator. Ondulațiile de potențial bioelectric înregistrate sunt numite undele creierului, iar traseul poartă numele de electroencefalogramă. Existența variațiilor de potențial cerebrale, semnalată cu peste 100 de ani în urmă, a fost utilizată pentru prima dată în clinica umană de Hans Berger (1929) ca indicator de sănătate sau boală.

Amplitudinea undelor creierului înregistrate la suprafața scalpului nu depășește 300 de microvolți, iar frecvența se întinde de la o undă la câteva secunde, până la unde cu frecvență de peste 50 c/s. Caracteristicile undelor depind, în mare măsură, de gradul de activitate a cortexului cerebral, ele schimbându-se foarte mult între starea de veghe și somn.

În cea mai mare parte a timpului, undele creierului au aspect neregulat, neexistând o schemă general decelabilă în EEG. Uneori însă, apar aspecte distincte caracteristice, așa cum se întâmplă în cazul epilepsiei și chiar la subiecți normali, care pot fi clasificate în unde alfa (b), beta (a), teta (c), delta (e) (fig. 589).

*Undele alfa* sunt unde ritmice, care au o frecvență de 8—13 c/s, amplitudine între 30—100 de microvolți și se întâlnesc pe traseele EEG aproape ale tuturor subiecților normali în stare de veghe și repaus. Acest tip de unde se înregistrează mai ales în regiunea occipitală, dar și în

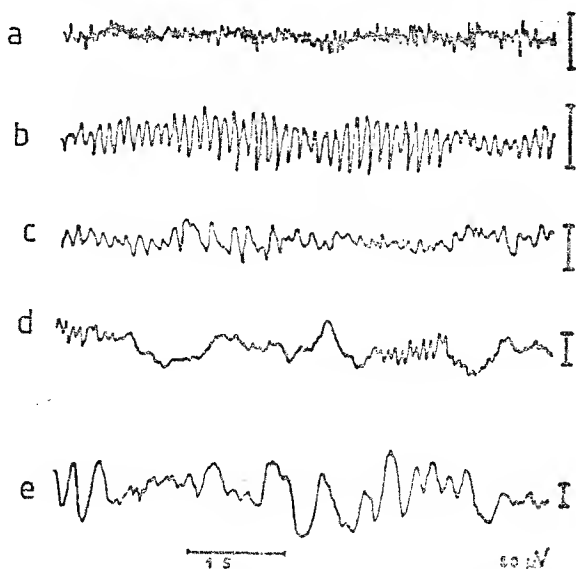


Fig. 589. Tipuri diferite de unde EEG. a: atenție. b: repaus. c: somnolență. d: somn instalat. e: somn profund.

zonele parietale și frontale ale craniului. Ele dispar de pe traseul subiecților în stare de somn sau când atenția este îndreptată spre un aspect specific de activitate mentală. În aceste circumstanțe, undele alfa sunt înlocuite cu unde asincrone, de amplitudine mai redusă, dar cu frecvență ridicată. Se presupune că undele alfa reprezintă manifestarea activității spontane a sistemului talamo-cortical difuz, care realizează periodicitatea lor și activarea sincronă a milioane de neuroni corticali în timpul fiecărei unde. Ritmul alfa apare numai în condițiile în care scoarța cerebrală este conectată cu talamusul. De altfel, stimularea nucleilor talamici cu proiecție difuză determină apariția, în sistemul talamo-cortical difuz, a unor unde cu frecvență de 8—13 c/s identice undelor alfa electroencefalografice.

*Undele beta* sunt generate cu o frecvență de 14—25 c/s, dar uneori pot să atingă frecvențe de 50 c/s, sau chiar superioare, și cu amplitudine mică, de 5—50 microvolți. Se înregistrează în regiunile parietale și frontale ale scalpului și sunt subdivizate în unde beta I și II. Undele beta I au o frecvență aproape dublă față de ritmul alfa și sunt afectate în aceeași manieră de activitatea mentală ca și undele alfa. Dimpotrivă, undele beta II apar ca urmare a unei intense solicitări a SNC sau în timpul perioadelor de tensiune. Deci, în timp ce undele de tip beta I sunt inhibitate de activitatea cerebrală, cele de tip beta II sunt rezultatul acesteia.

*Undele teta* au frecvența de 4—7 c/s, se înregistrează în regiunile parietale și temporale la copil, dar pot fi observate și la adulți în stare de stres sau în condițiile unei decepții, ori ale unei stări de frustrare. Astfel de unde se înregistrează la subiecți prezentând numeroase tulburări cerebrale.

*Undele delta* reprezintă orice deflexiune electroencefalografică cu o frecvență sub 3 c/s și, mai ales, unde a căror frecvență este de un ciclu la 2—3 secunde. Astfel de unde se întâlnesc în timpul primei copilării în stările de somn profund sau în tulburări organice grave. Experimental, undele delta se înregistrează la animale al căror cortex este separat prin secțiuni de talamus, deci la care se blochează sistemul reticulat ascendent. Faptul că astfel de unde apar în cursul somnului profund lasă loc interpretării că ele sunt rezultatul eliberării cortexului de influențele activatoare ale sistemului reticulat ascendent cu proiecție difuză. Deci, undele delta indică posibilitatea existenței unui mecanism de sincronizare a activității neuronilor corticali din însăși structurile scoarței cerebrale.

#### 20.19.2. UTILIZAREA ELECTROENCEFALOGRAIEI ÎN CLINICA UMANĂ

Cea mai largă utilizare clinică a electroencefalogrammei o constituie diagnosticul diferitelor tipuri de epilepsie; înregistrările EEG permit și localizarea tumorilor cerebrale sau a altor leziuni ale creierului și con-



tribuire, de asemenea, la precizarea diagnosticului în anumite afecțiuni psihice.

Modificările patologice care apar pe traseul electroencefalografic pot fi interpretate ca urmare a variațiilor de frecvență, amplitudine, morfologie și pot îmbrăca o evoluție paroxistică sau neparoxistică.

La rândul lor, anomaliile neparoxistice pot interesa întregul traseu sau pot fi localizate și se traduc fie printr-un exces al activității rapide, fie al celei lente. De altfel, în timpul stărilor de atenție și emoție crescută se înregistrează în mod normal trasee desincronizate, cu unde rapide și de voltaj scăzut. În condiții patologice, apar trasee în care predomină ritmul rapid, cu unde relativ ample și regulate, cum sunt cele din unele intoxicații cu barbiturice și benzodiazepine.

Trasee cu unde lente se întâlnesc în mod obișnuit la copil și în timpul somnului la adult, iar, în mod patologic, traduc suferințe difuze ale sistemului nervos, de tipul encefalopatiilor și encefalitelor, hipertensiunii intracraniene, stărilor comatoase sau leziunilor mezencefalice cu dezaferentare corticală.

Modificările neparoxistice localizate pot să apară în faza precoce a anoxiilor corticale în primele ore după accidente vasculare cerebrale sau traumatisme cranio-cerebrale.

Activitatea lentă focalizată traduce de fiecare dată un proces lezional și este necesar să se urmărească prin examinări succesive; ea poate avea un caracter regresiv, cum se întâmplă de cele mai multe ori în cazul accidentelor vasculare, sau progresiv, ca în cazul tumorilor cerebrale.

Anomaliile paroxistice sau iritative se traduc prin apariția și dispariția bruscă a unor grafoelemente de amplitudine mare, care se detașează net de activitatea de fond și pot îmbrăca următoarele aspecte morfologice:

a) *vârful* este o deflexiune de scurtă durată (mai mică de 0,10 s) și care poate să apară izolat sau grupat (polivârfuri);

b) *unda ascuțită*, sau vârful lent, are amplitudine mare și durată între 0,10—0,20 s. Sunt descrise două tipuri de unde ascuțite: unele au ambele versante abrupte — „unda ascuțită propriu-zisă”, iar altele prezintă numai versanții ascendenți abrupti — „unda lentă, cu panta abruptă”;

c) *unda lentă* este un element cu durată mare, de peste 0,15 s, și apare în banda de frecvență beta sau delta;

d) *complexul vârf-undă* cuprinde o secvență alcătuită dintr-un vârf urmat de o undă lentă. Astfel de complexe pot să apară în mod constant, repetându-se cu o frecvență de 3 c/s, așa cum se întâmplă în formele tipice de „*petit mal*”. Uneori, elementele componente ale complexului vârf-undă au o morfologie sau durată diferită de cea tipică și sunt etichetate „complex-undă variant” (fig. 590);

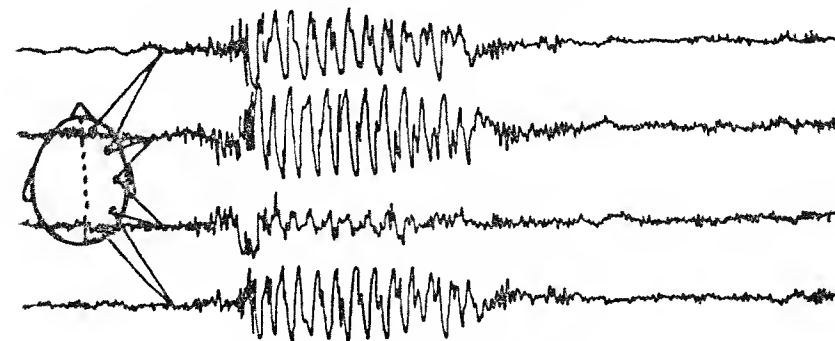


Fig. 590. Complex vârf-unde epileptice.

e) *complexul polivârf-undă* apare în epilepsia mioclonică și este alcătuit din mai multe vârfuri urmate de o undă lentă.

Toate aspectele EEG discutate în cadrul anomaliilor paroxistice conduc pe plan fiziopatologic o sincronizare patologică a unui număr mare de neuroni, care descarcă în același timp, în aceeași fază și același sens electric, realizând o sumare a activităților. Activitatea paroxistică acompaniază criza de epilepsie, dar poate fi evidențiată și în intercrize.

#### 20.19.3. POTENȚIALE EVOCATE LA NIVELUL SCOARȚEI CEREBRALE

Potențialele evocate la nivelul scoarței cerebrale după stimularea unui anumit câmp receptor se pot înregistra prin aplicarea unor electrozi pe suprafața ariei de proiecție corticală sau a scalpului din dreptul zonei respective.

Forma, amplitudinea și valoarea perioadei de latență variază de la o modalitate de activitate la alta și în funcție de poziția electrodului de înregistrare față de generatorul potențialului evocat.

Forma potențialului evocat la nivelul cortexului primar este în majoritatea cazurilor bifazică (pozitiv-negativă), iar amplitudinea maximă nu depășește câțiva milivolți.

Componenta pozitivă a potențialului evocat indică activitatea somei, iar cea negativă răspândirea acesteia la nivelul dendritelor apicale.

Faza pozitivă a potențialului evocat primar ar reprezenta activitatea corticopetă, în timp ce faza negativă ar traduce activitățile intracorticală și corticofugală.

La baza tuturor potențialelor evocate cortical stă o formă de activitate sincronă a neuronilor de formă piramidală, cu prelungiri dendritice lungi și orientate vertical.

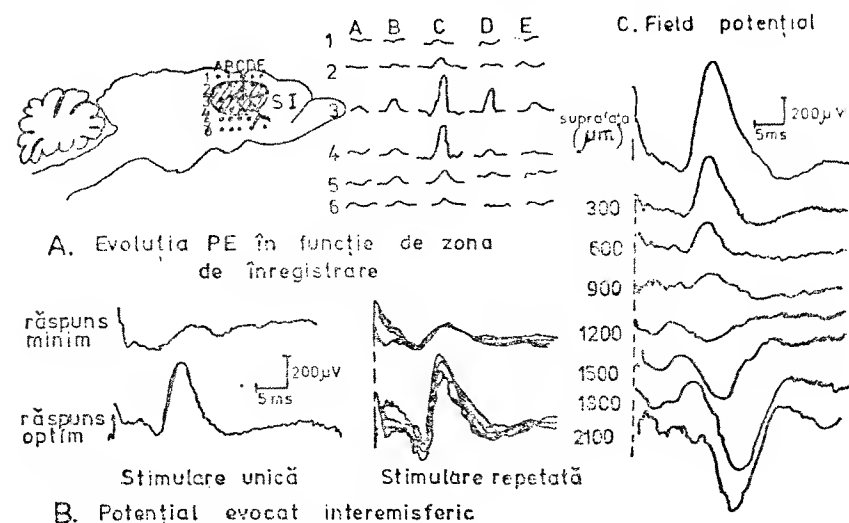


Fig. 591. Potențiale evocate cortical în funcție de zonă, profunzime și tipul de stimulare (unică sau repetată).

Sistemele neuronale corticale excitatoare și inhibitoare constituite din neuroni intercalari și din sistemul dendritic reglează excitabilitatea neuronală, iar dezechilibrarea acestora ar putea duce la apariția unei activități convulsive.

Înregistrarea unităților activate a scos în evidență că descărcări neuronale apar pe parcursul desfășurării ambelor faze ale răspunsului evocat primar, cu un maximum în timpul trecerii fazei pozitive în faza negativă.

Configurația răspunsului evocat primar se modifică profund dacă electrodul de culegere se deplasează dinspre suprafața cortexului spre straturile cele mai profunde, devenind, din pozitiv, negativ, așa cum se înregistrează la suprafața scoarței cerebrale, în timp ce în profunzime devine, din negativ, pozitiv. Nivelul de inversare diferă de la o modalitate la alta de activare, dar el reflectă situarea generatorului în grosimea cortexului.

Stimularea periferică generează un potențial evocat la nivelul scoarței cerebrale, a cărui amplitudine este maximă într-o regiune corticală limitată. Îndepărtarea electrodului de înregistrare din regiunea respectivă se însoțește de modificarea amplitudinii forme și perioadei de latență a potențialului derivat (fig. 591). Bazându-se pe această particularitate s-au realizat diferitele hărți topografice ale suprafeței corpului sau ale diverselor organe receptoare la nivelul cortexului cerebral. Generarea potențialului evocat primar în ariile specifice se însoțește de apariția unui răspuns similar în ariile de asociație.

## 20.20. LICHIDUL CEFALORAHIDIAN

Cavitatea craniană și medulară are un volum de aproximativ 1650 ml, din care doar 140–150 ml sunt ocupați de lichidul cefalorahidian (LCR). Acesta se găsește în ventriculi cerebrali, cisterne și spațiul subarahnoidian din jurul creierului și măduvei spinării. Formarea sa are loc la nivelul plexurilor coroide și suprafețelor endimare ale ventriculilor cerebrali, depinzând de intensitatea proceselor de ultrafiltrare a plasmei și de transport activ al ionilor de sodiu prin celulele epiteliale care căptușesc plexurile coroide la exterior. Trecerea ionilor de sodiu și clor de pe fața externă a plexurilor în LCR este urmată de cea a apei și, în mai mică măsură, de trecerea glucozei. Procese inverse de deplasare a ionilor de potasiu și bicarbonat au loc concomitent spre teritoriul capilar. LCR astfel format prezintă concentrația sodiului și presiunea osmotică egale cu ale plasmei; clorul este cu aproximativ 15% mai crescut decât în plasmă, iar potasiul și glucoza, cu 30–40% mai reduse ca în plasmă.

Din cei 500 ml de LCR formați zilnic, 2/3 sunt absorbite la nivelul cililor arahnoidali.

Aceștia se găsesc sub formă de prelungiri microscopice digitale, concentrate la nivelul granulațiilor arahnoidiene proeminente în sinusuri. Funcția limfatică de drenaj al plasmei interstițiale este supleată în cazul creierului de spațiile perivascularare, ca puncte de trecere spre teritoriul subarahnoidian și, de aici, în venele cerebrale, prin cili arahnoidali. Curgerea LCR este de tip turbulent, din ventriculii laterali în ventriculul III, prin gaura Monro, și spre ventriculul IV, prin apeductul Sylvius. De aici, LCR coboară, prin foramenul lateral Luschka și foramenul medial Magendie, spre cisterna magna, de unde difuzează apoi în spațiile subarahnoidiene cerebrale și perimedulare, precum și în canalul endimar.

Presiunea LCR prezintă în poziție orizontală o valoare medie de 130 mm apă (10 mmHg), cu variații între 70 și 180 mm apă.

Reglarea presiunii LCR este insuficient cunoscută. Ea pare a fi dependentă de intensitatea proceselor de absorbție de la nivelul cililor arahnoidali. Aceștia se comportă ca veritabile valve, ce direcționează întoarcerea LCR în sângele venos, cu o presiune doar de câțiva mmHg, superioară presiunii venoase. Alterarea funcției de resorbție a cililor în unele stări patologice (tumori, infecții etc.) este urmată de creșterea presiunii LCR. Determinarea acesteia se face prin punctie lombară în poziție culcat pe o parte, cu ajutorul manometrului Claude.

Intensitatea schimburilor lichidiene la nivel cerebral depinde de integritatea structurală și funcțională a barierei hemato-encefalice, pe de o parte, și a barierei hemato-lichidiene, pe de altă parte.

Bariera hemato-encefalică este bariera dintre sânge și țesutul nervos propriu-zis. Ea este constituită din microstructuri specializate, care împiedică o parte din substanțele solvite în plasmă să ajungă la neuroni. Excepție fac doar zonele lipsite de barieră hemato-encefalică (aria pos-

trema, eminența mediană, organul subfornical sau organul vascular al laminei terminale), permeabile la hormonii peptidici periferici.

La rândul său, bariera hemato-lichidiană, deși reprezintă doar 1/5 000 din suprafața mare a barierei hemato-encefalice, deține rolul principal în formarea LCR. Plexurile coroide, ca principal constituent al acesteia, prezintă pori la nivelul endoteliului capilar, cu diametrul de 110—120 Å, și vezicule de pinocitoză, de 250 Å. Grație acestora, coeficientul de filtrare a apei la nivelul plexurilor coroide este de 4 ori mai mare decât în restul creierului.

Ependimul care tapetează ventriculii cerebrali, reprezentând structura prin care comunică cele două bariere, asigură legătura între LCR și spațiul interneuronar, estimat la 12% din masa cerebrală.

Funcțiile LCR sunt multiple. În primul rând, LCR îndeplinește un rol mecanic, de protecție a țesutului nervos cerebral contra traumatismelor. În al doilea rând, el este loc de revărsare și transport al unor hormoni de la locul de secreție la locul de acțiune, ca în cazul deplasării hormonilor pineali la hipotalamus. La rândul său, compoziția chimică a LCR influențează profund funcțiile țesutului nervos cerebral. Ca exemplu se poate menționa creșterea cu numai 0,05 unități a pH-ului LCR, urmată de intensificarea de 4 ori a ventilației pulmonare.

Efecte activatoare sau inhibitoare se obțin în cazul administrării intracerebro-ventriculare a unor hormoni.

Importanța fiziologică a barierei hemato-encefalice constă în protejarea țesutului nervos cerebral de substanțele dăunătoare din sânge, începând cu produșii toxici de degradare și sfârșind cu hormonii sau mediatorii chimici circulanți. În unele condiții patologice (tumori hipofizare invazive), bariera se poate deschide, determinând creșterea concentrației serice a hormonilor secretați în exces.

## 21. ELEMENTE DE FIZIOLOGIE AMBIENTALĂ

Organismul și mediul formează un tot inseparabil.

CL. BERNARD

### 21.1. HOMEOSTAZIE ȘI ADAPTARE

**Generalități.** Organismul și mediul în care trăiește acesta constituie binomul fundamental al ecologiei (etimologic: gr. *oikos* = casă și *logos* = știință). Aflată actualmente în plină dezvoltare, ecologia are ca obiect studiul științific al raporturilor ființelor vii cu mediul lor natural, dar și apărarea acestui mediu în condițiile societății moderne, industrializate. Mediul, prin factorii săi de o extremă diversitate, determină reacțiile fiziologice de adaptare ale organismului. Cunoașterea diversității și amplitudinii acestor reacții, a limitelor în care ele fac posibilă menținerea homeostaziei organismului reprezintă o preocupare constantă a fiziologilor. Datele existente în prezent permit diferențierea unei ramuri distincte a fiziologiei, care ar putea fi intitulată *fiziologie ambientală*, sau, pentru a accentua filiația sa din ecologie, drept *ecofiziologie*. În mod obișnuit, cărțile de sinteză din domeniul fiziologiei, asemenea celei de față, nu conțin capitole distincte referitoare la acțiunea factorilor normali ai ambianței asupra organismului, aceste date fiind dispersate în cadrul fiziologiei sistemelor din organism, funcție de acțiunile cele mai caracteristice ale factorilor de mediu respectiv. În realitate, conturarea certă a unei ramuri a fiziologiei referitoare la natura și mecanismele răspunsurilor organismului la mulți factori de mediu ne obligă la redactarea prezentului capitol. Înainte de a examina acești factori este necesară o delimitare în raport cu alte domenii ale medicinei, pentru care studiul factorilor respectivi reprezintă, de asemenea, domenii de preocupare. Dintre disciplinele fundamentale, biofizica are ca obiect și studiul acțiunii unor astfel de factori, utilizând în acest scop concepte și metode adecvate: igiena, cu diversele direcții de evoluție, începând cu igiena generală și continuând cu igiena muncii, sau chiar tendințele moderne de dezvoltare ale epidemiologiei. Se conturează, astfel, o abordare interdisciplinară a complexei interacțiuni mediu-organism. Cât aparține, din acest teritoriu, fiziologiei? Evoluția actuală a cunoașterii a estompat frontierele tradiționale și, încercând să precizăm această delimitare, vom menționa că factorii de mediu trebuie luați în considerare de către fiziolog în măsura în care ei intervin în determinismul funcțiilor normale ale organismului.

O analiză a implicării factorilor ecologici în domeniul fiziologiei este dificilă, deoarece omul nu intră în scena ecologică ca oricare animal, așa cum observa H. Dorst. El introduce cultura sa materială ce modifică mediul până la efectuarea acestuia, diferență esențială în raport cu celelalte viețuitoare. Omul s-a adaptat la condiții de viață din cele mai diverse și s-a răspândit pe tot pământul într-o epocă foarte precoce din istoria sa, fapt inexplicabil dată fiind slaba densitate a populației în perioada respectivă. Ca urmare, el a reușit să reziste la agresiunea unor factori fizici externi, în cadrul unor ecosisteme dintre cele mai variate.

Colonizarea unor medii foarte diverse a avut consecințe profunde în fiziologia umană, datorate factorilor fizici (îndeosebi temperaturi extreme, umiditate, radiații, variații ale presiunii atmosferice) și consecutive regimurilor alimentare impuse de calitatea produselor posibile în mediile respective. În consecință, multe etnii prezintă caractere genetice particulare, care le procură avantaje incontestabile pentru a rezista la unii factori agresivi din mediile în care acestea s-au stabilit. Exemplele sunt numeroase și ne oprim doar la câteva: în cea mai mare parte a etniilor rămase la o civilizație preindustrială, unele constante fiziologice, cum este colesterolemia, se mențin mai favorabile decât la europeni și americani; ca urmare, afecțiunile cardio-vasculare sunt rare sau chiar necunoscute; greutatea corporală nu crește, în general, cu vârsta, indiferent de regimul alimentar. Este cazul pigmeilor africani, care trăiesc în păduri dense și sunt aproape exclusiv vegetarieni. Cu toată starea sanitară submediocră, ei probează o rezistență extraordinară, justificată de constantele fiziologice. Grupurile de agricultori din estul Africii, cu regim, de asemenea, predominant vegetarian, nu cunosc ateroscleroza și infarctul miocardic. Mai curios este faptul că alte grupuri, din aceeași regiune, ca tribul Masai, deși consumă în primul rând carne și lapte, cu o importantă absorbție cotidiană de colesterol, nu suferă de boli cardio-vasculare. Membrii acestui trib prezintă o adaptare surprinzătoare a metabolismului colesterolului, în sensul absenței oricărei sinteze endogene. Exemplele pot continua.

În raport cu civilizațiile preindustriale, condițiile de mediu, îndeosebi în Europa și America de Nord, au fost substanțial modificate prin poluarea consecutivă activităților industriale și chiar existenței unor factori poluanți în mediul casnic. Un răspuns fondat pe supoziția că viața modernă conține factori care solicită continuu mecanismele homeostatice, uneori până la depășirea resurselor de adaptare a omului, este dificil, așa cum este simplist să se opună calmul relativ al vieții rurale cu agitația orașelor. Argumentele științifice în cercetarea relației om-mediul se obțin cu dificultate, obligând la o vastă investigație interdisciplinară. Pentru caracterizarea interacțiunii organism-mediul, sunt necesare câteva delimitări terminologice; descriptiv, se disting un mediu general, sau macro-mediul al zonei topografice studiate, și un micro-mediul. Micro-mediul este determinat de caracteristicile locale ale mediului, consecutive particularităților luminii solare, radiațiilor, umidității aerului și solului, curenților de aer, existenței unor concentrații de substanțe favorabile sau

defavorabile vieții. Aceste micro-medii posedă microclimatul lor particular în raport cu climatul general (macroclimat) al regiunii. Inițial, termenul de microclimat se referea la factorii de climat aerian, dar în ecologia modernă el a dobândit o semnificație mai completă, înglobând microclimatul termic, hidric, osmotic, salin, al microelementelor etc.

Când se studiază un mediu natural, de obicei se efectuează o distincție didactică între factorii *abiotici* și cei *biotici*. Factorii abiotici sunt reprezentați de lumină, temperatură, umiditatea aerului, compoziția chimică a apei, presiunea atmosferică și hidrostatică, structura fizică și chimică a solului. Factorii biotici sunt determinați de prezența, alături de un organism, a organismelor din aceeași specie sau din specii diferite, care exercită asupra acestuia o concurență, o competiție. Alți factori biotici depind de fiziologia organismului considerat: ritm de creștere, alimentație, reproducere, durată de viață, capacități metabolice diverse, ritmuri endogene de activitate, posibilități de deplasare.

În realitate, factorii abiotici sunt puternic influențați de factorii biotici, respectiv de prezența organismelor. Pentru animale, inclusiv pentru om, aproape toți factorii abiotici ai mediului sunt triați, filtrați, modificați prin vegetație, care constituie pentru faună deopotrivă o sursă de hrană, ca și de oxigen și de adăpost.

Dezvoltarea recentă a psihofiziologiei și etologiei ca știință a comportamentului (se știe că trei cunoscuți etologi au primit în anul 1973 premiul Nobel pentru fiziologie și medicină) permit acordarea unui loc distinct, în cadrul ecofiziologiei, factorilor de mediu de ordin psihic. Omul, cu psihismul său evoluat, reușește să controleze în mare măsură o serie de factori ai mediului înconjurător. Dacă luăm în considerare controlul aproape total exercitat de om asupra biosferei, acceptăm rațiunea pentru care în ecologie se acordă un loc particular factorilor psihici.

**Homeostazie și adaptare.** Pentru caracterizarea acțiunii globale a factorilor de mediu asupra organismului, se impune delimitarea a două concepte fundamentale: homeostazie și adaptare.

Organismele nu se supun niciodată pasiv la acțiunea factorilor din mediu, chiar ființele cele mai primitive tinzând să reacționeze la aceste forțe prin diferite modalități de adaptare. Caracteristicile acestei adaptări reprezintă individualitatea fiecărui organism și sunt responsabile de conservarea sănătății sau, dimpotrivă, de apariția bolii. Față de variațiile mari ale factorilor de mediu, organismele și-au creat o constantă de structuri și funcții, pentru ca în orice împrejurări să poată rămâne în viață, să se adapteze și să se autoconservede.

Claude Bernard a afirmat primul, cu claritate, că viața și sănătatea depind de capacitatea organismului de a menține constanta mediului intern, într-un mediu ambiant variabil.

Starea de echilibru a mediului intern constituie condiția de bază a existenței, adaptării și evoluției organismelor vii. Acestea sunt sisteme deschise, în perpetuă renaștere și acțiune reciprocă cu mediul înconjurător. Concepute în timp și spațiu și privite prin prisma nivelurilor de or-

ganizare a materiei vii, noțiunile de echilibru și constanță a mediului intern au reprezentat adevăruri fundamentale, care au contribuit substanțial la progresele actuale ale fiziologiei. Ulterior, Walter B. Cannon, preluând și dezvoltând conceptul de constanță a mediului intern, insistă asupra importanței sistemelor de reglare ce permit organismului să reacționeze util la stimulii furnizați de mediu și să se adapteze la condițiile impuse de acesta. El a admis că adaptarea fiziologică consecutivă reacțiilor biologice provoacă în mod inevitabil o serie de modificări interne, care pot îndepărta temporar organismul de starea ideală de constanță a mediului intern, definind astfel noțiunea de *homeostazie*. Cuvântul *homeostazie* vine de la grecescul „*homoiōs*” (asemănător) și „*stasis*” (stare) și semnifică păstrarea unei stări asemănătoare cu ea însăși. Homeostazia conferă stabilitate relativă structurilor și funcțiilor vitale, asigurând menținerea în limite constante a unei stări proprii, deși condițiile de mediu sunt variabile. Homeostazia este așadar capacitatea organismului de a-și asigura constantele și funcțiile normale prin reacții neuro-endocrino-metabolice de autoreglare și control. Realizarea homeostaziei presupune două condiții fundamentale: (a) organismul să funcționeze normal, în măsura în care el poate opera rapid adaptările necesare, astfel încât compoziția mediului intern să rămână în limite precis definite; (b) reacțiile la variațiile mediului trebuie să asigure desfășurarea normală a funcțiilor fiziologice în noile condiții de viață. Pentru continuitatea vieții, aceste două condiții sunt capitale și indispensabile fiecărui organism.

Noțiunile de homeostazie și adaptare sunt complementare și valabile la toate nivelurile de organizare biologică, aplicându-se atât grupurilor sociale, cât și organismelor uni- sau pluricelulare. Termenul de homeostazie conține și o încărcătură abstractă, care scapă prezentărilor simplificatoare. Astfel, definiția curentă a homeostaziei, ca tendință a organismului de a-și menține constante, sub acțiunea diversilor factori perturbanți, o serie de parametri fiziologici, biochimici, biofizici și morfologici presupune mecanisme biocibernetice de autoreglare și control prin reacții de *feed-back* negativ și pozitiv. Așa cum s-a văzut în capitolele anterioare privind autoreglarea diverselor funcții somato-vegetative, acest proces de servomecanism realizează fie revenirea la starea inițială, fie revenirea la o stare echivalentă. El poate lua o alură excesivă, ori o alternativă nocivă pentru organism, ieșindu-se astfel din limitele normalului și ale homeostaziei fiziologice. Progresele cercetării, îndeosebi către substratul molecular al funcțiilor organismului, au condus la diversificarea extremă a conceptului de homeostazie, iar organismul uman apare în prezent mai curând ca rezultat al armoniei dintre mai multe homeostazii (circulatorie, respiratorie, hidroelectrolitică etc.). Printre acestea figurează și homeostazia imunologică.

Binomul ființă vie-mediu are o importanță particulară în cazul omului, deoarece organismul uman continuă să evolueze lent pe plan fiziologic și anatomic, în timp ce forțele sociale și elementele de civilizație au o pondere tot mai importantă în această evoluție. În condițiile

vieții trepidante moderne, factorii denumiți socio-culturali devin tot atât de importanți ca factori de mediu. În noile condiții, „fixitatea mediului intern” a lui Claude Bernard și „homeostazia” lui W. B. Cannon sunt interpretate ca mecanisme prin care organismul apără capacitatea sa de adaptare împotriva unor factori de mediu ce se schimbă neîncetat. Dar, homeostazia fiziologică și biochimică, ca bază a existenței evoluției, nu cuprinde toate mecanismele prin care organismele reacționează, adaptându-se la stimulii furnizați de mediu. Există și alte posibilități de reacție situate la limita dintre normal și patologic. Ca exemple pot fi date reacțiile biologice determinate de stres.

*Stresul*, ca fenomen de încordare, forțare și suprasolicitare, reprezintă, după cum se știe, atât starea de agresiune exercitată asupra organismului, cât și reacțiile de adaptare și apărare la diversele solicitări din mediul extern sau intern. Deși este cunoscut de multe secole (medicul iranian Avicena a dovedit încă din secolul al XI-lea posibilitatea morții unui miel plasat în preajma lupului), fenomenul nu a fost precizat decât după ce Hans Selye (1936) inițiază cercetări sistematice asupra alterărilor morfologice și funcționale produse de diverșii factori de agresiune fizică, chimică, biologică, psihică sau socială.

În prezent, sunt bine cunoscute cele două mari categorii de reacții de apărare și adaptare la solicitări. În afara reacțiilor generale și locale specifice fiecărei agresiuni, se produc importante răspunsuri adaptative nespecifice de natură nervoasă și endocrină, în vederea creșterii rezistenței organismului și evitării alterărilor morfo-funcționale generatoare de stări patologice. Din această a doua categorie fac parte fenomenele menționate deja, de predominanță simpatică, dublate de stimularea complexului hipotalamo-hipofizar secretor de hormoni adenohipofizari cu răsunsetul corespunzător asupra secreției de hormoni suprarenali, tiroidieni și gonadali. Ansamblul reacțiilor neuro-endocrino-metabolice care apare în timpul expunerii prelungite a organismului la stres a fost denumit de Selye (1939) sindrom general de adaptare (SGA), iar de către Laborit (1955), reacție oscilantă postagresivă (ROPA).

Reacțiile biologice postagresive nespecifice din sindromul general de adaptare evoluează la animale și om în trei stadii. Într-un prim moment are loc reacția de alarmă, în care se produc fenomene de șoc și contrașoc predominant nervoase, de natură simpatico-adrenergică. Acestea sunt urmate de descărcări neurohormonale multiple, în vederea creșterii rezistenței organismului și restabilirii echilibrelor homeostazice. Astfel, în faza a doua, de rezistență, se eliberează sub influența stimulării complexului hipotalamo-hipofizar mari cantități de ACTH, TSH și gonadotrofine, urmate de lansarea în circulație a hormonilor catabolizanți (glucocorticoizi și tiroidieni), pe de o parte, și anabolizanți (gonadali, mineralocorticoizi), pe de altă parte (fig. 592).

Participarea acestora la reacțiile de apărare și rezistență hotărăște evoluția dezechilibrelor produse de factorul stresant spre restabilire și normalizare sau spre stadiul al treilea, de epuizare și evoluție patologică, generatoare de boli de adaptare.

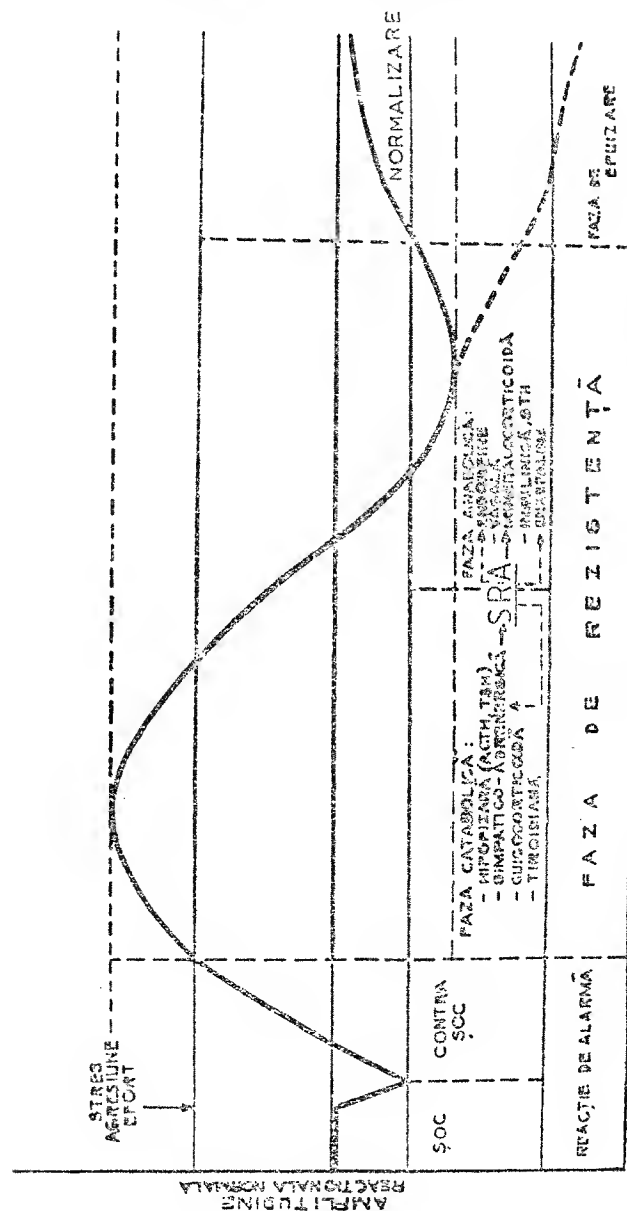


Fig. 592. Reacțiile biologice postagresive din sindromul general de adaptare.

Trecerea de la reacția primară, de alarmă, la faza următoare, de rezistență, se realizează după cercetările noastre cu participarea sistemului renină-angiotensină (SRA) ca punte de legătură între cele două tipuri de răspuns. Aparatul juxtaglomerular renal fiind sub controlul inervației splanhnice, descărcările adreno-simpatice din timpul reacției de alarmă produc nu numai eliberare de catecolamine ci și de renină, formatoare de angiotensină. La rândul său, angiotensina II activează stimulează atât reacțiile metabolice eliberatoare de adrenalină, ACTH și glucocorticoizi, cât și pe cele anabolice produse de hormonii mineralocorticoizi și gonadali.

În sprijinul participării SRA la sindromul general de adaptare pledează stimularea de către angiotensină a secreției de catecolamine, aldosteron, cortizol și ACTH ca hormoni ai stresului, precum și eliberarea de peptide opioide (endorfine, enkefaline, dinorfine) ca factori antistres, constatată de numeroși autori în ultimii ani.

Evoluția trifazică a SGA, ca reacție adaptativă a organismului la diferiți factori stresanți, depinde atât de intensitatea și durata stresului, cât și de reactivitatea individuală a subiectului respectiv. Același agent stresant va produce răspunsuri variate la diferite persoane în funcție de constituția genetică, echilibrele homeostazice, reactivitatea și rezistența organismului, mediul social și cultural etc. Organismele al căror sistem nervos este bine dezvoltat pot să aleagă între mai multe mecanisme, adoptând tipuri de comportament destinate fie adaptării la noile condiții impuse de mediu sau abolirii și neutralizării factorilor de stres, fie pentru a ieși din raza de acțiune a acestora. Ele pot alege între mai multe mecanisme, pentru a reacționa adecvat prin comportamentul lor, sau, dimpotrivă, să ignore pur și simplu unii stimuli. Tipurile de reacții cele mai evolute sunt procesele de adaptare socială, prin care un anume subiect sau grup modifică mediul, sau obiceiurile, pentru a se adapta mai bine la nevoile și preferințele pe care le au.

Cercetările privind rolul factorilor psiho-sociali în producerea reacțiilor de adaptare la stres par să demonstreze că aceștia provoacă dereglări hormonale diferențiate și mai complexe decât alți stresori. Ca exemplu pot fi date dezechilibrele neuro-endocrine constatate la membrii unor colonii de animale. S-a constatat că animalul dominant prezintă concentrații sanguine mai mari de adrenalină, ACTH, corticosteron și testosteron decât animalele subordonate. Acestea din urmă eliberează, în schimb, cantități mai mari de prolactină și beta-endorfină. La om, stresul determină dereglări neuro-endocrine și metabolice mai brutale la subiecții cu reacții simpatico-adrenergice exagerate și comportament agresiv, constituind unul din principalii factori de risc cardio-vascular.

În funcție de tipul și intensitatea descărcărilor hormonale determinate de diverșii factori stresanți, reacțiile nespecifice de stres au fost împărțite în două grupe principale. Răspunsurile biologice generatoare de reacții neuro-endocrino-metabolice adecvate, care asigură rezistența și restabilirea echilibrelor homeostazice fără consecințe dăunătoare organismului, au fost denumite *reacții de eustres*. Cele inadecvate sau insu-



ficiente, producătoare de oboseală, reacții comportamentale negative sau boală poartă numele de *disstres*. S-a încercat diferențierea eustresului de *disstres* în funcție de concentrația plasmatică a hormonilor medulo- și corticosuprarenali.

Creșterea numai a adrenalinei circulante ca factor sensibilizant la efectele tisulare ale hormonilor corticosuprarenali ar caracteriza eustresul. În *disstres* apare crescută secreția ambelor tipuri de hormoni suprarrenali (catecolamine și cortizol), ducând la epuizarea rezervelor energetice și la insuficiența reacțiilor de apărare locală și generală a organismului. Problema este desigur mult mai complexă, întrucât performanțele fizice sau psihice individuale depind de numeroși alți factori (hormonali, emoționali, ambientali etc.).

Un aspect particular îl reprezintă relația substrat genetic-adaptare. A demonstra că unele adaptări sunt ereditare, iar altele sunt dobândite de subiecți aflați într-o ambianță nouă este, în cea mai mare parte din cazuri, o încercare dificilă. Aceasta deoarece genetica este puțin operantă pentru analize și demonstrații în cazul unor factori cu variații cantitative continue, cum este cazul aproape al tuturor trăsăturilor fiziologice, biochimice și anatomice ale omului. Prin biometria genetică se încearcă rezolvarea acestei probleme.

Cu aceste precizări, incomplete, sugerând doar complexitatea problemelor de fiziologie ambientală sau *ecofiziologie*, prezentăm sintetic o serie de aspecte ale variațiilor proceselor fiziologice sub acțiunea factorilor de mediu.

## 21.2. BIORITMICITATEA

Fluctuațiile factorilor de mediu care acționează asupra organismului pot fi aperiodice și periodice. Exemple de variații aperiodice sunt fluctuațiile temperaturii, intensității luminii, umidității, curenților de aer, presiunii atmosferice și ale altor numeroși factori geofizici din mediul ambiant. Pentru menținerea echilibrului dinamic al organismului la aceste variații intră în funcție mecanismele homeostazice, iar dacă resursele acestora sunt depășite apar tulburări progresive. Au fost prezentate deja o serie de aspecte sintetice referitoare la modificările fiziologice ale organismului sub acțiunea acestor factori.

Evoluția organismelor vii s-a derulat însă sub influența unor factori *periodici*, care au rămas neschimbați o lungă perioadă de timp. Deoarece variațiile acestor factori sunt ritmice, ele devin predictibile. Predictibilitatea este avantajoasă pentru organism, întrucât a făcut posibilă apariția bioritmurilor, mecanisme complexe de adaptare. Observații datând din perioada antichității au condus, de exemplu, la constatarea dependenței omului de factorii periodici cosmici. O perioadă lungă de timp, explicațiile date acestor fenomene au pornit mai mult din intuiție și imaginație, ceea ce a condus la suficient obscurantism. Abia în secolul

al XVIII-lea apar primele încercări ale unei abordări științifice, pentru ca studiul metodic al bioritmurilor să se efectueze doar în ultimele patru decenii.

Ca o expresie a exploziei de date, s-a conturat cronobiologia, o știință distinctă, iar, de dată recentă, literatura științifică românească beneficiază de o valoroasă abordare interdisciplinară, prin cele două volume apărute sub redacția lui D. Șteflea, „Cronobiologia și medicina“ (Editura Medicală, 1986).

Oscilațiile factorilor de mediu periodici (cosmici, geografici, meteorologici, climatici etc.) repetate sistematic lungi perioade de timp au indus periodicitatea a numeroase procese fiziologice. Diversitatea perioadelor bioritmurilor este explicată prin rezonanța lor cu variațiile produse de factorii de mediu care le-au indus. Dacă periodicitatea cotidiană, lunară, sezonieră, este o trăsătură universală a proceselor fiziologice, mecanismul lor rămâne controversat. Cel mai frecvent se susține că în organism există mecanisme anatomice și fiziologice de adaptare evolutivă la periodicitatea mediului fizic. Această explicație nu este unanim admisă, deoarece, chiar dacă organismele sunt plasate în condiții constante, o serie de forțe fluctuante imposibil de eliminat complet (radiații cosmice, radiații ale obiectelor din mediu, câmpul gravitațional) pot acționa asupra ritmurilor biologice. Este foarte probabil ca experimentele efectuate cu ocazia zborurilor spațiale prelungite să completeze explicațiile actuale. În timpul acestor zboruri, organismul este eliberat aproape în întregime de acțiunea câmpurilor gravitaționale și de efectele rotației diurne a planetei. Aceste condiții de viață artificială vor aduce neîndoienic argumente utile în controversa asupra mecanismelor care determină persistența în obscuritate a reacțiilor fiziologice diurne.

O clasificare coerentă a bioritmurilor este dificilă, totuși se pot distinge două categorii: (a) ritmuri biologice corelate cu perioadele geofizice; (b) bioritmuri necorelate cu aceste perioade, care exprimă o adaptare a organismului față de factorii ambianței imediate, locale.

Principalii parametri geofizici implicați sunt: ziua solară (24 de ore), ziua siderală (23,95 ore), ziua lunară (39,53 zile) și anul solar (365,25 zile). Influența periodicității acestor parametri asupra organismului a fost intens cercetată. Cel mai frecvent examinate au fost bioritmurile cu durată de aproximativ o zi, determinate de mișcarea pământului în jurul axei sale, denumite circadiene (*circa diem* = aproximativ o zi). Mișcarea de revoluție a pământului în jurul soarelui, completă în cadrul unui an calendaristic, a indus bioritmurile circanuale. Mai dificil de diferențiat și, deci, de caracterizat sunt bioritmurile necorelate direct cu perioadele geofizice, determinate, în esență, de fenomenele periodice sezoniere (anotimpuri).

Întrucât ritmurile biologice sunt prezente la toate nivelurile de organizare a materiei vii, cercetătorii au avut la dispoziție o multitudine de modele experimentale virtuale. În consecință, a fost posibil să se probeze că, în evoluție și, deci, în timp, factorii periodici de mediu au imprimat în procesele fiziologice fundamentale caracteristicile lor. De aceea,

s-a putut ajunge relativ rapid la examinarea bazelor moleculare ale bioritmurilor. Datele nu au întârziat să apară, dar multe dintre acestea reprezintă încă suportul unor ipoteze. Cea mai importantă descoperire constă în faptul că bioritmurile sunt fixate în genomul celular, căpătând, astfel, un determinism genetic și o remarcabilă independență, este adevărat, limitată, în cazul acțiunii factorilor mediului ambiant. Se afirmă că însăși evoluția depinde de un „ceas molecular al evoluției” de tip probabilistic, acest „ceas” marcând timpul evoluției.

### 21.2.1. CARACTERISTICILE GENERALE ALE UNUI BIORITM

Un ritm biologic se prezintă ca o variație regulată și previzibilă. De aceea, poate fi descris utilizând parametrii unei variații sinusoidale: perioada ( $\tau$ ), faza ( $\Phi$ ) în raport cu o origine temporală definită, amplitudinea  $C$  și nivelul de referință  $C_0$  al acestei amplitudini. Datele experimentale obținute sunt mai întâi raportate funcție de timp. Apoi, analiza statistică este continuată cu calculatorul, utilizând programe adecvate care permit aflarea funcției sinusoidale celei mai apropiate de variația seriei temporale studiate.

Urmează analiza bioritmului, care trebuie să debeatze cu estimarea perioadei  $\tau$ , sau a frecvenței, care reprezintă inversul perioadei  $\frac{1}{\tau}$ . Va-

riația ciclică a unei funcții fiziologice poate prezenta mai multe perioade preponderente. De exemplu, activitatea cardiacă se manifestă urmând ritmuri ale căror perioade sunt de circa o secundă, 24 de ore și circa 1 an. Cunoașterea și etalarea precisă în timp a perioadelor din care este compus un bioritm nu pot fi efectuate precis și rapid decât prin calcul electronic. Se realizează, astfel, o veritabilă analiză spectrală ce permite delimitarea a trei domenii: (a) bioritmuri de frecvență înaltă, cu  $\tau < 0,5$  ore; (b) bioritmuri de frecvență medie, cu  $\tau$  între 0,5 ore—2,5 zile; (c) bioritmuri de frecvență joasă, cu  $\tau$  mai mare de 2,5 zile. Ritmurile circadiene, cele mai studiate, se plasează, așa cum se observă, în bioritmurile cu frecvență medie.

Odată cu măsurarea perioadei medii a unui ritm biologic se încearcă și estimarea fazei, amplitudinii și nivelului variației. Aceasta a permis punerea în evidență a unor bioritmuri circadiene atât la nivel celular și subcelular, la nivelul țesuturilor, organelor și sistemelor de organe ale unui subiect, cât și la grupuri de indivizi din aceeași specie. S-au stabilit hărți sau tabele reprezentând relațiile de fază pentru o infinitate de bioritmuri circadiene la om, o serie de specii de șoareci și la o serie de unicelulare. Diferitele vârfuri ale funcțiilor fiziologice nu sunt repartizate prin hazard. Ele reprezintă, pentru fiecare domeniu al spectrului bioritmurilor, structura temporală a unei specii.

Analiza structurii temporale a unui organism conține, în esență, două aspecte: (a) analiza perioadelor preponderente, deci ceea ce se numește analiza spectrală; (b) analiza fazelor bioritmurilor care corespund unui anumit domeniu din spectru, ceea ce face posibilă studiul relației dintre diferite bioritmuri.

În prezent se poate afirma că un organism se naște cu o anumită structură temporală, așa cum el se naște cu o anumită anatomie (structură spațială). Totodată, pentru un organism dat, sau la o anumită specie, manifestarea unui anumit proces biologic ritmic depinde, pe de o parte, de patrimoniul genetic și, de altă parte, de anumite influențe din mediul în care trăiește organismul. Este denumit *sincronizator* orice factor al ambianței prezentând variații ciclice și capabile să modifice parametrii caracteristici unui bioritm (perioadă, fază, amplitudine). Pentru cele mai multe specii animale și vegetale, alternanța ciclică a luminii și întunericului, cu o periodicitate de 24 de ore, constituie sincronizatorul cel mai puternic. La om, sincronizatorul cel mai puternic este de natură socio-ecologică. Astfel, s-a demonstrat experimental că imperativele orare care comandă alternanța activitate-repaus, cu o perioadă medie de 24 de ore, au o acțiune sincronizatoare. Sincronizatorii ambianței nu induc noi bioritmuri, dar modifică în proporții variabile parametrii caracteristici ai acestora.

Realizarea unor hărți și tabele complexe, îndeosebi pentru ritmurile biologice circadiene la om, a condus la tentația detectării unor momente optime sau, dimpotrivă, critice, ale capacității fiziologice. Variante mult simplificate ale acestor reprezentări au devenit accesibile chiar unui public larg, dornic să își evalueze zilele de performanță. Toate aceste încercări trebuie însă supuse unui filtru critic, deoarece bioritmurile reprezintă doar unul din determinanții complexului comportament psihic și fizic uman.

### 21.2.2. CRONOFIZIOLOGIA UMANĂ

În prezent, s-a obținut o imagine aproape completă a structurii temporale circadiene a omului sănătos în diverse circumstanțe fiziologice:

— la nou-născut, la care nu intervin restricțiile orare de repaus, de activitate sau de priză alimentară și, deci, bioritmurile determinate genetic pot fi observate în starea lor „naturală”;

— la adultul sănătos sincronizat prin factorii socio-economici obișnuiți, în alternativa unei alimentații spontane sau controlate cantitativ și calitativ;

— la adultul sănătos desincronizat fie prin experimente de izolare sau sincronizator cunoscut, fie prin impunerea unui ritm socio-ecologic de 21 de ore în lumină constantă, zboruri transmeridiane pe distanțe corespunzând la cel puțin 5 fusuri orare sau observații efectuate în cursul zborurilor cosmice prelungite.

S-a constatat, în esență, că în absența unui sincronizator cunoscut perioada bioritmului se stabilizează la o valoare vecină, dar diferită, de 24 de ore, denumită perioadă naturală. Aceasta este caracteristică speciei și are o stabilitate deosebită, fiind foarte puțin sensibilă sau insensibilă la cea mai mare parte a factorilor externi (temperatură, intensitate luminoasă) și la un număr crescut de substanțe biologice active. Dimpotrivă, faza este labilă și se modifică sub acțiunea luminii, iar, în unele cazuri,

sub influența temperaturii. Este, deci, suficient să se schimbe orele de iluminare și obscuritate pentru a deplasa oscilația circadiană.

Se observă, prin urmare, că ritmurile biologice prezintă anumite caractere ce diferă profund de cele ale funcțiilor fiziologice dependente de metabolism. Ele sunt insensibile la toate tipurile de inhibitori metabolici. Actinomicina D este una dintre puținele substanțe care afectează „ritmicitatea” celulară.

Deși caracteristice unei specii date, ritmurile circadiene prezintă variații chiar în cadrul aceleiași specii. Se încearcă, prin urmare, să se explice, datorită acestor variații, diferențele existente în randamentul psihic și fizic la persoanele „matinale” și „vesperale”, care prezintă vârfuri certe de activitate în una din perioadele extreme ale zilei.

Funcțiile ce prezintă bioritmuri sunt de o varietate extremă: nivelul eozinofilelor, corticosteronului, glucozei și fierului; prezența clorurilor și ureei în urină; producerea de adrenalină; activitatea fibrinolitica a plasmiei; activitatea mitotică a epidermei; presiunea internă de la nivelul globilor oculari; temperatura profundă și fluiditatea sanguină la nivelul membrilor. Această enumerare absolut incompletă ne oferă o imagine despre extrema diversitate a bioritmurilor. Este interesant că ritmurile circadiene persistă chiar în țesuturile în curs de regenerare.

S-a demonstrat coexistența independentă a mai multor mecanisme circadiene la același animal. Există, pentru același parametru, uneori un bioritm secundar asociat sistemului nervos.

În anumite condiții, oscilațiile circadiene sunt alterate în oscilații tranzitorii. Semnalele luminoase și termice pot determina apariția unor astfel de oscilații tranzitorii, care, în final, vor fi înlocuite de oscilații normale ritmului considerat, acompaniat sau nu de defazaj.

Pluralitatea bioritmurilor circadiene a condus la descrierea unei structuri temporale circadiene, care la animalele superioare este integrată și coordonată, îndeosebi prin intervenția hormonilor și a sistemului nervos. Actualmente se dezvoltă tot mai mult ideea că bioritmurile circadiene sunt rezultatul unor oscilații moleculare cuplate. În consecință, mai mulți autori au încercat să modeleze matematic și să simuleze ritmurile circadiene pornind de la o populație de oscilatori. Deocamdată nu s-a verificat direct, experimental, ipoteza pluralității oscilațiilor. Ea este totuși compatibilă cu numeroase fapte experimentale, dintre care enumerăm: sensibilitatea diferențiată a ritmurilor circadiene la anumiți factori, funcție de organism, efectele apei grele, care crește perioada naturală a unui bioritm; la unele animale, pot fi provocate oscilații tranzitorii prin acțiunea luminii și a temperaturii etc. Se afirmă că moleculele oscilante din care rezultă ritmurile circadiene au fost reținute în procesul evoluției datorită avantajelor selective (economie, eficacitate) pe care le oferă organismelor.

Bioritmurile cu o perioadă peste 24 de ore au fost studiate îndeosebi la plante și animale. Este cert că variațiile sezoniere ale mediului intern la animale și la om trebuie să rămână între anumite limite, compatibile cu viața. Ele exercită o serie de influențe asupra proceselor fizio-

logice. La om, de exemplu, în zonele temperate, presiunea arterială prezintă un maxim primăvara și un minim la sfârșitul verii. Între vară și toamnă există variații ale electroliților, compușilor azotați și 17-hidroxicorticosteroidilor în urină. Temperatura internă este, de asemenea, supusă variațiilor sezoniere. Periodicitatea lunară, care a constituit multă vreme suport de fabulație, ar putea influența comportamentul uman; chiar reproducerea se pare că se supune acestei periodicități.

Deocamdată, datele cele mai certe provin din cercetarea ritmurilor circadiene. Astfel, rezultatele obținute pe subiecți sănătoși, în condiții experimentale definite, servesc ca sisteme de referință în cronotoxicologie, cronofarmacologie și cronobiologie, ramuri deja solide ale cronobiologiei umane și animale. În mod particular, cronofarmacologia circadiană corespunde, pe de o parte, la studiul efectelor medicamentelor în funcție de structura temporală (circadiană) a organismului considerat și, pe de altă parte, la studiul efectelor medicamentelor asupra anumitor bioritmuri. Rezultatele obținute în cronofarmacologie și cronoterapeutică sunt susținute de un ansamblu vast de date experimentale.

#### 21.2.3. VARIAȚII FIZIOLOGICE ȘI PATOLOGICE ALE BIORITMURILOR

Asemenea majorității animalelor tinere, nou-născutul uman începe prin a fi relativ aritmic. Pe măsură ce copilul se adaptează la un ritm normal de viață, activitățile sale endocrine, temperatura, micțiunea și alte fenomene fiziologice iau tot mai mult un caracter circadian, instalându-se, de asemenea, și alte bioritmuri.

Instalarea progresivă și condiționarea bioritmurilor atrag atenția asupra celei mai mari dificultăți ce intervine în analiza acestora, necesitatea excluderii stimulilor exteriori de mediu sau de origine socială. Totuși, s-a demonstrat indubitabil că unele bioritmuri dobândite genetic persistă în condiții de izolare absolută.

În medicină, ritmurile biologice au o mare importanță potențială, deoarece ele nu sunt imuabile. De exemplu, ciclul veghe-somn poate fi modificat la lucrătorii cu program de noapte. Adaptarea nu se produce cu aceeași viteză la toți subiecții, ceea ce este un argument în plus despre existența în organism a mai multor „orologii interne”.

Perioada de timp necesară adaptării unei funcții fiziologice la un mediu nou variază de la un subiect la altul. Disocierea dintre bioritmuri este însă unul din elementele cele mai frapante ale modificării. De exemplu, la un subiect supus unui decalaj orar de 5 ore nivelul corticosteroidilor s-a adaptat în 6—8 zile, în timp ce bioritmul temperaturii s-a adaptat în mai puțin de 4 zile. Nu se cunosc încă mecanismele implicate în aceste adaptări, dar se pare că exercițiile fizice și, probabil, temperatura ridicată a mediului ambiant favorizează adaptarea. În plus, unii subiecți se adaptează mai ușor într-un mediu nou, iar alții riscă să sufere un stres considerabil dacă sunt nevoiți să suporte un mediu defazat în raport cu ciclurile ritmice normale. Se poate afirma că există

limite între care frecvența bioritmurilor naturale poate fi sincronizată la periodicitatea unui mediu nou. Viața contemporană obligă, uneori, oamenii să suporte temporar îndeosebi decalajele orare importante și, de aceea, devine importantă prevenirea tulburărilor fiziologice produse de aceste schimbări. Adaptarea ar putea fi facilitată adoptând cu câteva zile înaintea deplasării un ciclu veghe-somn adecvat zonei în care se va efectua călătoria. S-au propus chiar și medicamente care să favorizeze procesele de adaptare.

Faptele evocate extrem de succint probează, totuși, că reacțiile plantelor, animalelor și oamenilor la factorii geofizici prezintă două aspecte esențiale distincte. Pe de o parte, ritmurile biologice sunt expresia unor caractere fiziologice dobândite ale organismelor, iar, pe de altă parte, ele pot fi modificate prin acțiunea mediului.

Interacțiunea dintre natura biologică intrinsecă a omului și a factorilor de mediu ce acționează asupra sa ne permit să ne concentrăm atenția asupra anumitor probleme de ordin fiziologic, care ar putea avea implicații în patologie. Astfel, viața modernă a omului diferă din ce în ce mai mult de condițiile în care acesta a evoluat timp de milenii. Locuința în care se estompează diferențele de temperatură dintre sezoane, munca de noapte sau în momente diferite ale zilei, transportul la distanțe foarte mari în câteva ore, mediul social complex în ansamblul său au repercusiuni profunde asupra fiziologiei umane și nu este surprinzător ca unele din aceste schimbări să joace rol în bolile ce caracterizează viața modernă. Există deja date pentru a corela dereglările ritmurilor biologice cu alterările stării de sănătate a omului.

Cunoașterea tot mai aprofundată a structurii temporale a organismelor întregeste imaginea proceselor fiziologice, iar, în viitor, ea va oferi încă un suport pentru explicarea științifică a unor procese patologice, dependente de factorul timp și ambianță.

### 21.3. TEMPERATURA CORPORALĂ ȘI MEDIUL AMBIANT

Temperatura corporală este, după cum se știe, constanta fizică a organismului viu, rezultată din reacțiile chimice celulare eliberatoare de energie indispensabilă proceselor vitale.

În timp ce reacțiile chimice implicate în asigurarea diverselor forme de activitate ale materiei vii sunt endergonice, energia necesară producerii lor este de natură exergonică, alimentară. La baza tuturor formelor de activitate celulară stau reacții enzimo-chimice de degradare a principiilor alimentare și transformare a energiei lor potențiale în energie calorică, liberă sau stocată în legăturile macroergice ale ATP, fosfocreatinei, glicerofosfatului și acetil coenzimei A. Aproximativ 60% din energia potențială a nutrimenților este eliberată sub formă de energie calorică liberă și distribuită întregului organism pe cale sanguină. Restul de 35—40% este depozitată mai ales la nivelul legăturilor fosfat ale ATP și eliberată în momentul scindării și utilizării acestuia în scop plas-

tic, energetic sau funcțional. Astfel, toată energia rezultată din combustionarea celulară a nutrimenților se transformă până la urmă în căldură, reflectând nivelul la care se desfășoară procesele vitale.

Ca expresie a viabilității celulare, temperatura corporală diferă de la o specie la alta. Dacă, la poikiloterme, valorile termice sunt apropiate de ale mediului de viață, la homeoterme, temperatura corporală se menține constantă indiferent de variațiile termice ale mediului înconjurător. Aceasta variază la majoritatea mamiferelor între 36 și 38°C. Ea este rezultatul intenselor procese chimice producătoare de căldură (termogeneze), contracarate în caz de depășire a valorilor normale de către fenomenele fizice de deperdiție calorică (termolitice). Căldura specifică a țesuturilor vii fiind de 0,83 calorii/kilocalorie/1°C, la adultul de 70 kg sunt necesare aproximativ 58 de calorii pentru a-i crește temperatura corporală cu 1°C sau 1,8°F.

În condiții metabolice bazale, termogeneza poate atinge 60—70 de calorii pe oră, atrăgând după sine creșteri ale temperaturii corporale de 1,2°C pe oră. În efortul fizic de diferite grade, producerea de căldură poate crește pentru perioade scurte de timp până la 800—1 000 de calorii pe oră la nivelul musculaturii striate. Asemenea creșteri ar pune în pericol viața dacă nu ar interveni reacțiile compensatoare de intensificare concomitentă a pierderilor de căldură, în vederea restabilirii echilibrului termic. Grație echilibrului dinamic dintre reacțiile termogeneze și termolitice compensatoare, temperatura corpului uman se menține în limite constante de 36,2—36,8°C la nivelul suprafeței corporale (temperatura periferică) și de 37—37,5°C la nivelul viscerelor toraco-abdominale (temperatura centrală). La copii, temperatura este ceva mai ridicată decât la vârstnici. Creșteri tranzitorii sunt posibile în funcție de ritmul diurn (valori mai mari seara decât dimineața), digestie și fluxul menstrual. Stresurile de diferite cauze și, îndeosebi, cele de cauză inflamatorie cresc temperatura corporală determinând stări febrile de etiologie foarte variată. La rândul lor, deviațiile termice ale mediului ambiant de la temperatura de confort a corpului uman (+21°C îmbrăcat și +28°C dezbrăcat) afectează mai puțin temperatura centrală decât pe cea periferică. La nivelul suprafeței corporale s-a descris o adevărată topografie termică, cu temperaturi mai ridicate la nivelul organelor implicate în termogeneză (mușchi scheletici, ficat) și mai scăzute în teritoriile care participă la reacțiile termolitice, cum sunt tegumentele feței și extremităților, căile aeriene superioare etc. Scăderi importante, de până la 20—22°C, pot surveni la nivelul acestora fără a afecta nucleul termic toraco-abdominal. Creșterile de scurtă durată ale temperaturii tegumentelor, de până la 45°C, de asemenea, nu afectează semnificativ sectorul termic central al organismului uman. În schimb, variațiile termice mari sezoniere sau zonale determină reacții compensatoare de apărare contra frigului sau căldurii în vederea restabilirii și menținerii echilibrului termic, întregite de rolul protector al îmbrăcăminte și locuinței. Prin straturile de aer izolator interpușe între organism și mediul înconjurător, cu temperatură și umiditate variabile, acestea îndeplinesc rolul

*Iradierarea*, de exemplu, ca principală modalitate de pierdere a căldurii, depinde de capacitatea de emisie a suprafeței corporale și de temperatura mediului ambiant. Căldura este transferată de la suprafața corpului mai cald spre obiectele mai reci din jur, fără existența unui contact fizic direct între ele, sub forma de unde electromagnetice. Pielea umană emițând radiații cu lungime de undă între 5—20  $\mu\text{m}$  (infraroșu), acestea sunt absorbite de corpurile solide și lichide din jur. Ca orice corp prevăzut cu proprietăți emițătoare de radiații, pielea le poate și absorbi. Raportul între energia absorbită și cea radiantă apropiindu-se de 1, pielea emite și absoarbe mari cantități de căldură. În condițiile climatului temperat, un subiect sedentar îmbrăcat obișnuit poate pierde prin iradiere până la 60% din totalul deperdiției calorice, respectiv 1 200—1 400 de calorii din cele 2 400—2 500 de calorii necesare pentru 24 de ore. Pierderile

sunt cu atât mai intense, cu cât suprafața radiantă și gradientul termic dintre masa corporală și obiectele din jur sunt mai mari. De aceea, copiii având suprafața corporală mai mare pierd mai ușor căldura. Din aceeași cauză, în efortul fizic predomină producerea de căldură asupra proceselor fizice de termoliză prin iradiere. Pe de altă parte, corpul uman preia căldură de la obiectele înconjurătoare cu temperatură superioară acestuia. Plasat în apropierea unei sobe calde, absoarbe până la 97% din radiațiile proiectate pe tegumente. Atât pierderea, cât și absorbția de căldură pot fi diminuate sau chiar suprimate prin izolare termică vestimentară. Eficacitatea acestora ține de numărul straturilor izolatoare, de porozitatea și permeabilitatea la aer și vapori, precum și de conductibilitatea termică a produsului vestimentar.

Conducția realizează încălzirea sau răcirea corpului prin conducerea directă a aerului care vine în contact cu suprafața corporală. Aerul atmosferic fiind rău conducător de căldură, pierderile calorice prin conducție sunt neglijabile (3—4%). În plus, această modalitate de termoliză nu este eficace decât în cazurile de temperaturi ambiante inferioare celei de la nivelul suprafeței corporale. Excepție face doar imersia în apă, când corpul uman pierde în contact cu apa rece cantități mult mai mari de căldură, prin conducție, decât în aer. În schimb, îmbrăcămintea, fiind rău conducătoare de căldură, va determina reducerea termolizei prin conducție, convecție și iradiere.

Convecția este procesul fizic invers conducției, de deplasare, primenire și reînnoire a păturii de aer încălzit în contact cu pielea prin ventilație, de către curenții de aer, vânt sau simplă deplasare a individului. Această modalitate de transfer și înlocuire a aerului cald de la suprafața corpului cu un aer mai rece reprezintă aproximativ 12% din totalul pierderilor calorice. Curenții de aer și, mai ales, vântul intensifică termoliza prin convecție. Pierderea de căldură crescând în cazul mișcării aerului proporțional cu viteza, vântul se comportă ca o veritabilă forță de convecție. Plasarea unei păturii izolatoare (îmbrăcăminte, blană, penaj) între piele și aerul înconjurător, din contră, va reduce pierderea de căldură prin convecție. În general, convecția va fi cu atât mai intensă, cu cât diferența de temperatură între corpul uman și pătura de aer înconjurătoare va fi mai mare. Ea devine nulă la temperaturi egale și se poate chiar inversa în cazul expunerii subiectului la temperaturi superioare celci corporale. În apă rece, pierderile calorice prin convecție sunt mai importante, ca și în cazul conducției, din cauza căldurii specifice mari a apei (1,00 față de 0,17—0,24 în cazul aerului).

Stratul subcutanat de grăsime reduce pierderea de căldură și crește rezistența înotătorilor în apă rece. Prin aerul expirat pe căile respiratorii se pierde, de asemenea, o mică parte din căldura corporală. Această modalitate deține un rol important la animalele lipsite de glande sudorale. Convecția este suplăată la astfel de animale de către polipneea termică.

Evaporarea apei este una din modalitățile cele mai eficace de pierdere a căldurii la om în condiții de temperaturi crescute ale mediului ambiant. În stare de repaus, ea asigură aproximativ 25% din pierderile calorice ale

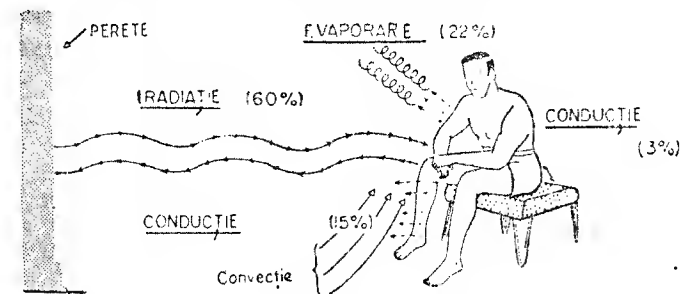


Fig. 594. Mecanisme fizice de pierdere a căldurii.

organismului (13% prin piele, 12% prin epiteliul pulmonar). Când temperatura mediului înconjurător depășește 35°C, evaporarea devine principalul mecanism termolitic. Pierderile de căldură prin evaporare de apă au loc atât la nivelul pielii, prevăzută la om cu 2,5—3 milioane de glande sudoripare, cât și prin mucoasele căilor respiratorii și buco-faringiene, care saturează aerul expirat cu vapori de apă.

În condiții bazale de repaus, activitatea secretorie a glandelor sudoripare este redusă și limitată la mici cantități de sudoare ce se evaporă pe măsura producerii sale, asigurând împreună cu glandele sebacee aspectul normal al pielii. În afara secreției sudorale, mici cantități de apă (300—400 ml) se pierd prin piele sub formă de perspirație insensibilă. Aceasta crește în condițiile aerului cald sau ale temperaturii corporale peste valorile normale (fig. 594).

Evaporarea este cu atât mai intensă, cu cât temperatura mediului înconjurător este mai ridicată. Creșterea temperaturii corporale, efortul fizic, emoțiile și stările de încordare neuro-psihică, în general, intensifică, de asemenea, secreția sudorală și pierderile de căldură prin evaporarea de apă. În timpul eforturilor fizice intense efectuate la temperaturi înalte de către oțelari, furnaliști, cazangii, turnători etc., se pot pierde cantități mari de apă sub formă de transpirație și, odată cu aceasta, mari cantități de căldură, întrucât, odată cu evaporarea a 1 ml de apă, se pierd 0,58—0,60 calorii.

Valoarea termolitică a secreției sudorale depinde atât de temperatura mediului înconjurător, cât și de gradul său de saturare cu vapori de apă: în mediul cald și saturat cu vapori de apă, vaporizarea nu se mai produce, iar pierderea de căldură pe această cale încetează. De aceea, căldura umedă este mai greu suportată decât cea uscată. Mișcarea aerului întregeste condițiile favorabile de evaporare ale climatului cald și uscat. În afara factorilor biologici și climatici menționați, termoliza este influențată de intensitatea irigației cutanate, care poate crește de la 5% până la 30%, îndeplinind rolul unui adevărat radiator reglabil. La rândul său, intensitatea circulației în capilarele tegumentare depinde



de deplasarea sângelui de la nivelul nucleului termic central la mantaua cutanată periferică. În funcție de cantitatea de sânge ajunsă la nivelul suprafeței corporale, pierderea de căldură va fi mai mare sau mai mică.

### 21.3.2. REGLAREA TEMPERATURII CORPORALE

Sensul și amploarea reacțiilor vasculare termolitice sunt, ca și în cazul proceselor metabolice termogenetice, sub controlul permanent al sistemului neuro-endocrin. Acesta reglează pe cale reflexă și ajustează la necesități atât mecanismele chimice producătoare de căldură, cât și pe cele fizice de deperdiție calorică, cu participarea creierului, măduvei spinării și glandelor cu secreție internă. Funcționând ca un termostat reglabil, organismul uman reacționează atât la variațiile termice exogene, cât și la dereglările de cauză endogenă ale temperaturii centrale în două principale moduri: voluntar și reflex.

Prima modalitate o constituie reacțiile conștiente și activitățile comportamentale care urmăresc minimalizarea variațiilor termice ale mediului prin acțiuni voluntare, de tipul deplasării de la un climat la altul, utilizarea diverselor surse de încălzire sau răcire, climatizarea aerului din locuințe, îmbrăcăminte adecvată etc. Deși reduc influențele brutale ale temperaturii ambiante, aceste reacții comportamentale nu sunt suficiente pentru a asigura echilibrul termic la om. De aceea a apărut necesitatea intervenției mecanismelor de autoreglare reflexă, ca modalitate fundamentală de reglare a temperaturii corporale. Aceasta este o achiziție mai recentă în scara filogenetică, prezentă numai la păsări și mamifere. La om, în lipsa blănii și a penajului, s-a dezvoltat și perfecționat un mecanism complex de termoreglare, care permite modificări mici (de sub 1°C) ale temperaturii centrale, în ciuda marilor variații termice ale mediului înconjurător.

Dintre factorii climatici care solicită procesele reflexe termoreglatoare, mai importanți sunt: temperatura, umiditatea și mișcarea aerului, precum și temperatura corpurilor solide sau lichide înconjurătoare. În timp ce umiditatea crescută limitează deperdiția de căldură prin evaporare, vântul rece o intensifică. Orice factor exogen sau endogen care amenință echilibrul caloric determină din partea organismului reacții compensatoare neuro-endocrino-metabolice de o mare precizie, în vederea restabilirii balanței termice și menținerii sale în limite constante normale.

Ca orice act reflex, reacțiile termogenetice sau termolitice compensatoare au la bază arcuri reflexe complexe, formate din termoreceptori periferici și centrali, căi nervoase aferente, centri termoreglatori și căi eferente somato-vegetativo-endocrine. În esență, este vorba de stimularea predominant directă sau reflexă a centrilor termogenetici din hipotalamusul posterior sau a centrilor termolitici din hipotalamusul anterior (fig. 595), urmată de reacții producătoare sau de pierdere a energiei calorice pe trei căi principale: somatică, vegetativă și endocrină.

Reacțiile somatice sunt reprezentate de modificările tonusului și contractilității musculare. Frigul, de exemplu, provoacă într-un prim mo-

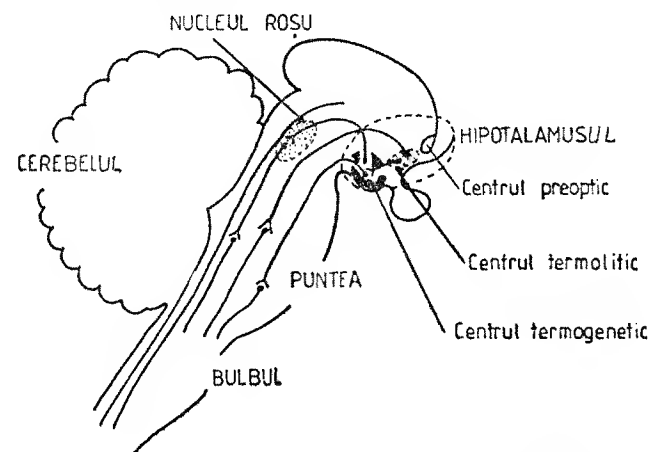


Fig. 595. Centrii termogenetici și termolitici hipotalamici.

ment creșterea tonusului muscular, urmată de contracții musculare involuntare, sub formă de frison, ca modalități de intensificare a proceselor termogenetice. Frisonul termic se produce ca urmare a excitării neuronilor motori medulari de către nucleul roșu din mezencefal, stimulat, la rândul său, de centrii termogenetici din hipotalamusul posterior. Pe această cale, contracțiile musculare din frisonul termic realizează în scurt timp creșterea temperaturii corporale cu 3—4°C. Activitatea musculară voluntară este cea de-a doua manifestare somatică care contribuie la activarea proceselor termogenetice generatoare de căldură.

Componenta vegetativă realizează adaptarea circulației pielii și secreției sudorale la necesitățile locale și generale ale termoreglării. Pierderea de căldură prin procesele fizice de conducție, convecție, iradiere și evaporare este direct proporțională cu fluxul sanguin cutanat. De intensitatea reacțiilor vasomotorii la nivelul pielii depind atât aportul de căldură la suprafața corpului, cât și secreția sudorală. Fenomenele de predominanță simpatică provocate de frig, ca urmare a stimulării reflexe a centrilor termogenetici din hipotalamusul posterior, reduc, prin vasoconstricția periferică, aportul de sânge la periferie și pierderile de căldură prin conducție, convecție și, mai ales, iradiere (fig. 596).

Creșterea rezistenței vasculare cutanate stă la baza reacției presoare produse de „testul presor la rece”.

Când temperatura unei zone cutanate limitate scade sub +15°C, constricția inițială a vaselor este urmată de vasodilatație paradoxală, ca mecanism local de protecție tisulară contra pericolului de răcire excesivă și ischemiere a teritoriului respectiv.

La rândul lor, reacțiile parasimpatice induse de excitarea centrilor termolitici din hipotalamusul anterior determină vasodilatație și secreție

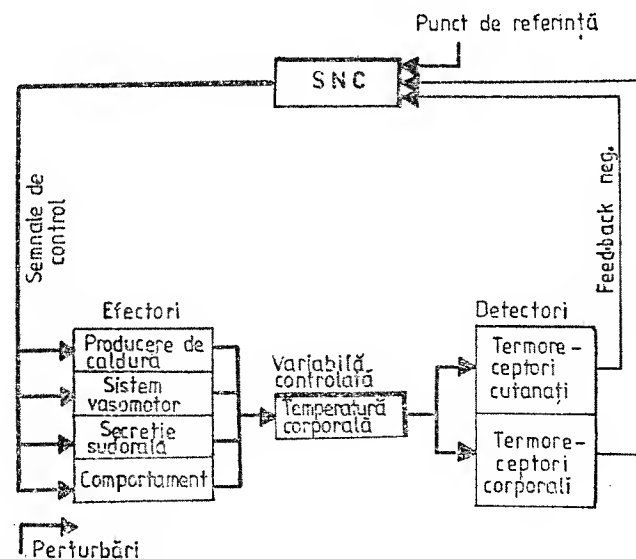


Fig. 596. Autoreglarea temperaturii corporale prin reacții compensatoare de *feed-back*.

sudorală, în vederea intensificării proceselor fizice de deperdiție a căldurii prin iradiere și, respectiv, evaporare. Debitul sanguin cutanat crește de la 12—15 ml până la 50 sau chiar 100 ml/min/100 g piele.

*Veriga endocrină* participă mai ales la producerea reacțiilor termogenetice determinate de frig prin intermediul complexului hipotalamo-hipofizar, al glandelor suprarenale și tiroidei, subordonate acestuia. Frigul activează atât secreția de hormoni tiroidieni și corticosuprarenali, cât și de adrenalină medulosuprarenală. În timp ce hormonii tiroidieni și adrenalina intensifică termogeneza și diminuează termoliza, hormonii glucocorticoizi activează reacțiile chimice de gluconeogeneză necesare producerii de căldură. Astfel, efectele prompte ale reglării nervoase sunt potențate și prelungite în timp de componenta hormonală, în funcție de necesitățile reglării termice.

Cunoașterea *mecanismelor de adaptare la frig* a constituit subiectul a numeroase studii efectuate fie pe modele animale (cel mai frecvent pe șobolanul de laborator) sau, în cadrul unei expediții, pe populații umane expuse în mod natural la frig în Arctica, Antarctica, Australia și deșertul Kalahari. La animalele menținute mai multe săptămâni la temperaturi sub 5°C este caracteristică o creștere a secreției de adrenalină și noradrenalină. Cortexul suprarenal este stimulat consecutiv stresului provocat de scăderea în greutate și de tremurături. Concentrația

plasmatică a noradrenalinei rămâne crescută pe toată durata menținerii în condiții de frig. S-a demonstrat că la șobolanii menținuți în frig câteva săptămâni, tremurăturile încetează când animalele prezintă o temperatură internă normală. Acest proces este consecința creșterii capacității termogenetice a țesutului adipos brun, mediată de sistemul nervos simpatic. Prin injectarea zilnică de noradrenalină la animalele neexpuse la frig se creează o rezistență a acestora la temperaturi scăzute, fapt care probează rolul sistemului nervos simpatic în adaptarea la frig.

O serie de cercetări recente pot avea implicații în cunoașterea procesului adaptării la frig. Astfel, cultivând *in vitro* celule de mamifere, acestea devin foarte rezistente la frig dacă sunt expuse în prealabil, pentru o perioadă scurtă de timp, la temperaturi crescute (până la 41°C). În producerea acestei rezistențe sunt implicate proteinele de șoc termic (*heat shock proteins*), în mod particular proteina de 70 kDa. Creșterea sintezei acestor proteine constituie un răspuns nespecific, de stres, deoarece a fost observată ca o consecință a unor agenți stresanți diverși ca, de exemplu, hipoxia.

Datele obținute pe animale sau pe culturi de țesuturi pot fi utile în explicarea mecanismelor de adaptare la mediu hipotermic ale omului, expus la frig din cauza climei, ori din motive profesionale. Declanșarea activării țesutului adipos brun sub acțiunea frigului nu a fost însă demonstrată. Activarea este discretă sau lipsește, probabil și datorită faptului că expunerea la frig trebuie să aibă o durată suficientă. De aceea, s-a sugerat că, la om, diminuarea disconfortului și a tremurăturilor este indusă și de obișnuință (*habituatio*), care este controlată central printr-un reflex condiționat negativ. Se afirmă că dacă organismul este expus la frig moderat, pentru perioade variate de timp, „învăță” că situația nu este periculoasă. Experimental, s-a demonstrat că o creștere a temperaturii în vecinătatea măduvei spinării, în particular la nivelul țesutului brun interscapular, previne activarea receptorilor spinali pentru frig și abolește tremurăturile. Rezultă că, prin termogeneza crescută, țesutul adipos brun ar bloca stimularea la frig a receptorilor spinali.

### 21.3.3. FACTORII DE APĂRARE CONTRA FRIGULUI ȘI CĂLDURII

Atât menținerea temperaturii corporale normale, cât și lupta contra frigului sau căldurii se realizează prin reacții neuro-endocrino-metabolice conjugate, de creștere sau scădere a producerii de căldură, întregite de ajustări corespunzătoare ale pierderilor calorice.

Dintre factorii climatici producători de asemenea reacții indispensabile termoreglării fac parte:

- temperatura mediului ambiant superioară sau inferioară celei de confort termic, ca stimulănt al termoreceptorilor cutanați la cald și rece;
- umiditatea aerului, ca factor ce limitează deperdiția de căldură prin evaporare;

— viteza vântului, ca factor de primenire a păturii de aer la suprafața corpului și de intensificare a pierderilor de căldură prin evaporare;  
 — temperatura corpurilor înconjurătoare, ca factor de intensificare a pierderilor sau captării de căldură.

Tendința la scădere a temperaturii nucleului central al corpului uman determinată de frig sau de reducerea proceselor termogenetice este contracarată prin reacții neuro-reflexe inverse, de intensificare a termoproducției dublate de inhibarea reacțiilor termolitice.

În general, organismul se apără contra frigului prin:

- vasoconstricție în teritoriul cutanat, pentru a reduce pierderile calorice prin iradiere, conducție și convecție;
- scăderea secreției sudorale, în vederea diminuării pierderii de căldură prin evaporare și conservării sale la nivelul nucleului termic central al organismului;
- activarea proceselor metabolice celulare pe calc nervoasă (frisonul termic, activitatea musculară voluntară) și endocrină, ca principale modalități de intensificare a reacțiilor termogenetice;
- ingestia de alimente calorice (băuturi calde, bogate în hidrocarbonate, grăsimi etc.);
- participarea paniculului adipos subcutanat, rău conducător de căldură, cu rol de manta biologică;
- participarea îmbrăcăminte și a încălțăminte, ca sisteme vestimentare protectoare contra pierderilor de căldură endogenă.

Dacă îmbrăcăminte obișnuită reduce la jumătate deperdiția calorică a subiectului dezbrăcat, aceasta scade de 6 ori în cazul unui costum arctic. Umezeala compromite rolul protector al îmbrăcăminte și încălțăminte. Locul stratului izolator de aer fiind luat de apă, prevăzută cu conductibilitate mare pentru căldură, pierderile calorice cresc de aproape 20 de ori. De aceea, îmbrăcăminte și încălțăminte umede sau îmbibate cu transpirație își pierd capacitatea protectoare contra pierderilor de căldură.

La rândul său, tendința de creștere a temperaturii corporale produsă de temperatura ridicată a mediului ambiant sau de către termoproducția crescută, determină reacții de sens invers celor care au provocat-o. Acestea sunt reprezentate de:

- vasodilatație periferică, activatoare a pierderii de căldură prin iradiere, convecție și conducție cutanată;
- sudare și evaporare crescută;
- termogeneză redusă, realizată prin diminuarea activității musculare până la repaus total;
- reducerea ingestiei de alimente calorice și folosirea de băuturi reci;
- răcirea mediului ambiant și primenirea păturii de aer în contact cu pielea prin ventilație;
- îmbrăcăminte sumară pentru a reduce reținerea de căldură.

Un rol modest revine polipneei termice la om.

Rezultă că atât lupta contra frigului, cât și reacțiile de apărare contra căldurii solicită ambele procese termoreglatoare.

Frigul activează reacțiile termogenetice și, concomitent, inhibă procesele termolitice și, invers, căldura intensifică termoliza și inhibă termogeneza.

## 21.4. EFECTELE FIZIOLOGICE ALE ALTITUDINII

Termenul de altitudine se referă la distanța pe verticală măsurată în metri, în raport cu nivelul mării. Principala modificare luată în considerare, ca urmare a creșterii altitudinii, este diminuarea presiunii atmosferice. De la 760 mm coloană mercur, sau torr (valoare care, conform noului sistem internațional de unități de măsură, trebuie convertită în kilopascali — kPa, prin multiplicarea cu un factor de conversie de 0,1333). Față de nivelul mării, presiunea atmosferică diminuează pe măsura creșterii altitudinii. Astfel, la 3 000 de metri, altitudinea scade la 550 mmHg, consecutiv diminuării concentrației oxigenului (21% din aer) de la 159 mm, la nivelul mării, la numai 110 mm, la 3 000 m altitudine. Scăderea presiunii atmosferice funcție de creșterea altitudinii nu este liniară și convențional se consideră că la fiecare 6 000 de metri ea se reduce la jumătate. Se poate admite o depresiune de circa 1 mmHg pentru 10 m altitudine, dar această scădere este tot mai redusă pe măsura creșterii altitudinii. Frecvent, se ia în considerare, pentru caracterizarea efectului altitudinii asupra organismului uman, în mod simplist, doar faptul că scăderea presiunii aerului, respectiv a oxigenului, antrenează o creștere a schimburilor gazoase între aerul ambiant și plămâni. În realitate, la altitudini importante se modifică, concomitent cu presiunea atmosferică, și alți factori ce nu trebuie ignorați: temperatura, curenții de aer, radiațiile, umiditatea aerului etc. Dispariția vegetației de la o anumită înălțime nu este consecința factorului barometric, ci a scăderii temperaturii.

Pe de altă parte, viața la altitudini mari este condiționată nu numai de proprietățile particulare ale atmosferei, dar și de caracteristicile terenului, care obligă la eforturi fizice deosebite. Oboseala fizică va rezulta din interacțiunea terenului și a factorilor atmosferici, îndeosebi reducerea presiunii oxigenului, solicitând mecanismele homeostazice ale organismului și având drept consecință realizarea, uneori, a unor adaptări remarcabile.

Viața animală aeriană este adaptată în majoritatea cazurilor unor presiuni barometrice cuprinse între 760 și 600 mmHg (0—1 100 m), totuși mai mult de 10 milioane de oameni trăiesc la altitudini de circa 4 000 m, iar viață există și pe Everest, la peste 8 000 m. Satul Cero de Pasco din Bolivia se află la 5 000 de metri altitudine și țărani acestei colectivități sunt perfect adaptați. Mai multe civilizații străvechi s-au dezvoltat la altitudini importante, îndeosebi în zona de Nord a Americii

de Sud. În prezent, există populații ce prezintă un nomadism ciclic: țăranii aborigeni instalați la periferiile marilor orașe din America de Sud revin la altitudine în momentul strângerii recoltei, adaptarea pe care o posedă permițându-le reintegrarea episodică în mediul ecologic pe care l-au abandonat. Raportul oamenilor din Anzii Cordilieri cu mediul este foarte strâns, la înălțimile respective existând în flora spontană plantele cele mai bogate în fier, ce contribuie la creșterea conținutului de hemoglobină din sânge.

În esență, modificările fiziologice produse de altitudine trebuie descrise luând în considerare două alternative: (a) *expunerea acută* a organismului la înălțimi mari; (b) *expunerea cronică* consecutivă locuirii un timp îndelungat la altitudine mare. Pentru prima alternativă se preferă studiile experimentale în laborator, în timp ce în cazul expunerii cronice datele cele mai importante se obțin prin investigarea populațiilor umane care au trăit sau mai trăiesc încă la înălțimi mari, în diferite zone ale globului.

#### 21.4.1. EFECTELE EXPUNERII ACUTE

În cazul expunerii acute, fenomenele care apar sunt definite cu expresia comună „rău de altitudine“, exprimate subiectiv prin cefalee, greață, astenie, somnolență, modificări ale respirației și circulației, iar, dacă ascensiunea continuă, chiar sincopă și moarte. Există o mare variabilitate individuală, ce depinde de adaptare, de efortul fizic, de starea fizică, temperatura ambiantă etc. Deoarece ascensiunile pe munți se efectuează, de obicei, prin purtarea în spate a unei greutatei de 10—15 kg, fenomenele de rău de munte apar mai repede decât răul de avion, unde nu se depune efort fizic. Curios este faptul că răul de munte apare, de exemplu, în Alpi, la o altitudine mai joasă decât în Anzii Cordilieri sau Himalaia, fenomen corelat parțial cu limita zăpezilor continue. În general, omul și animalele suportă mai ușor creșterea presiunii decât reducerea acesteia.

Rezultatul fiziologic unic al expunerii la mare altitudine este hipoxia, ce va crea un deficit de energie, parțial limitat prin creșterea în organism a producției pe calea metabolismului anaerob. Mecanismele homeostazice ale organismului intervin pentru corectarea hipoxiei, combaterea acesteia realizându-se prin modificări respiratorii, cardio-vasculare, sanguine, urinare, ale forței musculare, ale termogenezei, reacții psihice și senzoriale.

Modificările respiratorii constau în creșterea ventilației pulmonare, prin mărirea frecvenței respirației. E. Pora observă că la iepuri respirația este polipneică până la o depresiune barometrică echivalentă cu cea de la 9 000 m altitudine, pentru ca apoi să devină oligopneică. Odată cu creșterea frecvenței respiratorii, capacitatea vitală scade, din cauza ridicării diafragmului în urma destinderii gazelor intestinale. Ca urmare, debitul respirator nu se modifică prea mult. În literatură se confirmă o creștere sistematică a aerului respirator, dar, în ceea ce privește capacitatea vitală, datele sunt contradictorii.

În cadrul modificărilor cardio-vasculare este certă tahicardia însoțită de o mărire a presiunii arteriale sistolice și diastolice. Se accentuează circulația periferică, atât prin dilatarea capilarelor, cât și prin deschiderea unor capilare de rezervă.

Viteza sângelui în capilare poate scădea, favorizându-se astfel oxigenarea tisulară. S-a pus în evidență o redistribuție a fluxului sanguin ce favorizează creierul și inima.

Modificările sanguine se exprimă în primul rând prin creșterea numărului de eritrocite, detectabilă chiar și în urma unei ascensiuni de câteva ore. Aceasta este consecința eliberării hematiilor din rezervele organismului și a unei deshidratări paralele a sângelui, dar nu durează decât câteva zile după revenirea la joasă altitudine. O hiperglobulie adevărată și stabilă presupune accelerarea hematopoiezei, posibilă doar în câteva săptămâni. În consecință, poliglobuliile se constată la subiecți adaptați după rămânerea un timp îndelungat la altitudini crescute.

Ca urmare a rarefierii aerului, deși oxigenul se află tot în proporție de 21% în aerul total la o înălțime de 250 m și o presiune atmosferică de 650 mmHg, presiunea oxigenului este de numai 136 mmHg; la 2 750 m și o presiune barometrică de 550, presiunea  $O_2$  este de numai 115 mmHg, pe când la 4 170 m înălțime și o presiune de 450 mmHg, tensiunea oxigenului scade la numai 94 mmHg. Deoarece saturarea hemoglobinei cu oxigen depinde de presiunea oxigenului în aerul inspirat, rezultă că, proporțional cu creșterea înălțimii la care se află organismul, scade cantitatea de oxihemoglobină. În consecință, ca o reacție homeostazică imediată, se produce mobilizarea globulelor roșii din organele de rezervă, mărindu-se astfel cantitatea de oxigen fixată. La o depresiune atmosferică avansată, cantitatea necesară de oxigen nu se mai poate fixa nici prin acest mecanism și, ca urmare, apar fenomenele de hipoxie sau asfixie, care determină simptomatologia răului de altitudine. O adaptare, pusă în evidență recent, constă în modificarea porțiunii abrupte a curbei de disociere a oxihemoglobinei, favorizându-se astfel eliberarea oxigenului la nivelul capilarelor.

Prin eliminarea mai intensă de  $CO_2$ , deși tendința de alcalinizare a sângelui este compensată prin creșterea hemoglobinei și a cantității de oxigen fixat de sânge, pH-ul sanguin este ușor alcalin. La altitudine, consumul de oxigen la nivel tisular scade, îndeosebi dacă se depune și un efort. De exemplu, la 2 900 m consumul de oxigen se reduce cu 16—36%, iar la 3 600 m, cu 35—67%, în raport cu consumul de la 275 m (după Forrer, citat de E. Pora). În aceste condiții, cu toate mecanismele de adaptare, se ajunge la o hipoxie progresivă.

Modificările de la nivelul aparatului excretor nu sunt bine cunoscute și depind de celelalte variații: oligurie, consecutiv transpirației accentuate, glicozurie, ca urmare a hiperglicemiei. Ele depind de regimul alimentar al subiectului.

Capacitatea de efort muscular scade cu altitudinea. Modificările termogenezei constituie subiect de controverse, acceptându-se, în general, că lipsa de oxigen, prin polipneea consecutivă, crește evaporarea

la nivelul tractului respirator, la care se adaugă transpirația, precum și temperatura redusă a mediului ambiant la altitudini mari.

Efectele hipoxiei asupra sistemului nervos se exprimă la nivelul creierului pe plan psihic (intelectual și comportamental), senzorial, motor, iar în hipoxia severă are loc o afectare a funcțiilor măduvei spinării și a nervilor periferici. Barcroft compară efectele hipoxiei acute cu cele ale intoxicației alcoolice. Starea de euforie acompaniată de o satisfacție exagerată reprezintă efectul insidios al hipoxiei, explicat probabil prin reducerea controlului scoarței asupra centrilor subcorticali. Reducerea discernământului critic și a inițiativei reprezintă cea mai caracteristică manifestare cerebrală a hipoxiei. Memoria pe termen scurt este afectată și această perturbare a memorizării evenimentelor recente a dus la supoziția unei similitudini cu alterările consecutive reducerii fluxului sanguin cerebral la vârstnici.

Efectele hipoxiei la nivelul organelor senzoriale sunt foarte variate. Sensibilitatea la lumină este prima funcție fiziologică a cărei reducere se obiectivează cu creșterea altitudinii. Alte tulburări vizuale induse de hipoxie constau în scăderea capacității de apreciere a distanțelor, afectarea câmpului vizual, a acomodării și convergenței. Acțiunea hipoxiei s-ar exercita asupra proceselor fotochimice retiniene, la nivelul sinapselor retiniene, ca și în centrii corticali de proiecție a căilor vizuale. Tulburările vizuale devin obiectivabile de la o înălțime de 2 000 m.

Comparativ, funcția auditivă este mai rezistentă, constatându-se o reducere moderată a acuității auditive abia la altitudini de peste 4 000 m. Modul de acțiune a hipoxiei în acest caz nu este clarificat. Informațiile reduse referitoare la alte funcții senzoriale probează o afectare nesemnificativă a acestora.

Perturbări ale controlului neuro-muscular, exprimate prin tremurături și creștere a răspunsurilor reflexe clasice, apar la peste 3 000 m, interpretate ca o creștere a excitabilității neuro-musculare asociată cu alcaloza produsă prin hiperventilație. La depresii corespunzătoare unor altitudini de peste 6 500 m, tulburările se accentuează, astfel încât, la animalele de laborator apar, la altitudini simulate de peste 13 000 m, convulsii tonico-clonice. Cauza acestor convulsii nu este clară, presupunându-se că deficitul hipoxic accentuat de la nivel cerebral provoacă alterări ale depolarizării membranelor neuronale, cu o descărcare neuronală intensă, comparabile cu cele din șocul electroconvulsiv și medicamentos prin feniltetrazol (metrazol).

Efectele hipoxiei de altitudine se exprimă și la nivelul sistemului nervos autonom, ceea ce explică unele tulburări de la nivelul tractului gastro-intestinal și de la nivel renal.

Există și un *răspuns patologic* în expunerea acută la altitudine, exprimat prin răul acut de munte, caracterizat printr-o mare variabilitate de simptome. Cel mai frecvent el se exprimă prin cefalee, anorexie, greață, vomă, dispnee și insomnie, la care se pot adăuga o sensibilitate crescută la frig, vertij, palpitații, inabilitate de concentrare, alterări ale

discernământului, dureri toracice, rinoree și o varietate de tulburări neurologice.

Rapiditatea apariției simptomelor variază cu rata de ascensiune, altitudinea atinsă (uneori chiar sub 2 000 m), precum și cu variabilitatea individuală. Patogeneza răului acut de munte rămâne obscură, fiind din nou invocate hipoxia și alcaloza produsă prin hiperventilație. Un accident major îl reprezintă edemul pulmonar acut, descris inițial ca o pneumonie. Studii clinice și experimentale recente explică procesul patologic ca o consecință a creșterii presiunii capilare pulmonare și a permeabilității capilare de la acest nivel, ceea ce provoacă trecerea intraalveolară a proteinelor plasmatice. Fenomenul debutează prin asocierea hipoxiei cu o creștere a volumului de sânge intrapulmonar însoțită de vasoconstricție pulmonară.

#### 21.4.2. EFECTELE EXPUNERII CRONICE

Expunerea cronică la altitudine conduce la mecanisme de adaptare remarcabile. Pentru diferențierea adaptării organismului la diferiți factori de mediu s-a propus o disjuncție de termeni. Astfel, cuvântul *aclimatare* este utilizat cu referire la adaptarea la mai mulți factori de mediu (presiune barometrică, frig, secetă, radiații etc.), pentru ca termenul *acclimatizare* să se refere la reglarea homeostaziei, la un anumit factor de mediu (de exemplu, scăderea presiunii oxigenului). *Adaptarea* definește modificările genetice produse la generații succesive de organisme expuse la medii cu factori particulari modificați și perpetuate prin selecție naturală.

La începutul acestui capitol am menționat câteva exemple remarcabile de adaptare la altitudine. Multă vreme, fenomenul cercetat aproape exclusiv în acest caz a fost poliglobulia. Astfel, Viault, prin autoobservație, a constatat că în timp ce la Lima (țărâmul Pacificului) avea 5 000 000 de hematii pe mm<sup>3</sup>, la 30 de zile după o ascensiune în zona lacului Titicaca (6 550 m) avea în sânge un număr de 8 000 000 de eritrocite pe mm<sup>3</sup>. În realitate, adaptarea la altitudine mare este un fenomen mult mai amplu și, de aceea, vom examina succint ansamblul de modificări homeostazice produse în acest caz.

La nivelul aparatului respirator, fenomenul major constă în creșterea presiunii alveolare a O<sub>2</sub> și reducerea aceleiași presiuni în cazul CO<sub>2</sub>, rezultând astfel o creștere a conținutului în O<sub>2</sub> în sângele arterial.

La nivelul aparatului cardio-vascular, tahicardia inițială dispare în câteva luni, apoi se produce o adaptare comparabilă cu cea din efortul fizic, exprimată prin creșterea presiunii în arterele pulmonare și un grad de hipertrofie ventriculară dreaptă; la nivelul sângelui, în afara poliglobuliei, se constată o creștere a concentrației hemoglobinei, prin scăderea volumului plasmatic și fără modificări de volum ale globulelor roșii. Persistă modificarea curbei de disociere a oxihemoglobinei, menționată anterior în cazul expunerii acute. S-a mai relevat și o creștere a producției de eritropoietină renală, cu stimularea consecutivă a măduvei hema-

togene, rezultând în final o mărire a hematocritului. Ca urmare, se produce o creștere a vâscozității sângelui, iar, compensator, deoarece circulația oxigenului în acest caz este obstrucționată, crește densitatea capilarelor în numeroase organe și, în primul rând, la nivelul creierului, inimii și mușchilor scheletici. Factorii hemodinamici devin, astfel, un element important în adaptarea la mare altitudine.

Modificările mai subtile, celulare, sunt subiectul unor puternice controverse, rezultatele discordante explicându-se și prin neuniformitatea metodelor de cercetare utilizate. Barbashova este unul din cei mai convinși susținători ai faptului că singurele modificări de la nivelul sistemelor respirator, cardio-vascular și de la nivelul sângelui nu pot explica adaptarea organismului la înălțimi mari. Ea împarte, de aceea, mecanismele adaptative în două categorii:

a) „lupta pentru oxigen“, exprimată prin modificări celulare, cum ar fi creșterea concentrației de mioglobină și a activității enzimelor oxidative;

b) „adaptarea la hipoxie“, în care se includ scăderea consumului celular de oxigen, creșterea producției de energie prin glicoliză anaerobă și o „creștere a rezistenței țesuturilor“ nespecifice.

Adaptarea celulară implică, deci, intervenția a trei factori: mioglobina, metabolismul aerob și metabolismul anaerob. Datele obținute până în prezent în acest sens nu sunt complete, dar se întrevide că modificările celulare reprezintă un determinant major al tipului de adaptare pe care îl prezentăm.

Studii interesante au fost efectuate prin urmărirea evoluției adaptării la altitudine a descendenților din părinți deja adaptați, comparativ cu subiecți descendenți din părinți care au trăit în regiunile de șes. Prin urmărirea celui mai reproductibil indice al capacității metabolismului aerob, captarea maximă de  $\text{CO}_2$  pe minut, s-a constatat creșterea semnificativă a acestuia doar la cel de-al doilea lot. Alte probe experimentale demonstrează existența unor modificări vasculare și a adaptării celulare la persoanele care, deși locuiesc în zone cu altitudine redusă, beneficiază de o adaptare rapidă la înălțime, ca urmare a unor caracteristici transmise ereditar.

Devenită o problemă de cercetare importantă, ca urmare a evoluției demografice, adaptarea la altitudini mari conține încă multe necunoscute, îndeosebi la nivel celular și subcelular.

## 21.5. DATE ACTUALE DE FIZIOLOGIE AEROSPAȚIALĂ

Aspirația din totdeauna a omului de a cunoaște cosmosul, exprimată în celebrele mituri ale lui Icar și Dedal, este în curs de realizare, cu toate dificultățile sale. De la primul zbor spațial al omului, la 12 aprilie 1961, au urmat altele, iar primii pași ai omului pe lună, la 21 iulie 1969, au deschis o nouă etapă în cucerirea spațiului cosmic. Reușita acestor ex-

pediții a fost rezultatul unui număr considerabil de lucrări preparatorii efectuate în laboratoare sau în spațiu. S-a demonstrat, astfel, posibilitatea supraviețuirii organismelor într-un mediu cu factori ce diferă radical față de condițiile de viață de pe pământ. Concomitent, ca urmare a efortului tehnologic de mare anvergură, s-au obținut progrese de mare interes în mai multe domenii ale științelor și, în mod particular, în fiziologie și medicină, cu unele repercusiuni neprevăzute chiar la nivelul cercetării fundamentale. În ceea ce privește zborurile în atmosferă, ele au devenit o realitate cotidiană, în competiție cu celelalte mijloace de transport.

Din toate acestea decurge interesul larg al datelor de fiziologie, uneori la frontiera cu fiziopatologia — îndeosebi în cazul zborurilor cosmice, referitoare la comportarea organismului uman în cazul deplasării sale prin intermediul unor vehicule, la altitudini importante. În continuare, vom dezvolta următoarele aspecte:

- date sintetice asupra atmosferei terestre;
- probleme de fiziologie ale zborului în atmosferă;
- aspecte actuale de fiziologie și fiziopatologie cosmonautică.

### 21.5.1. DATE SINTETICE ASUPRA ATMOSFEREI TERESTRE

Prin denumirea de atmosferă se desemnează învelișul alcătuit din gaze (în cea mai mare parte) și vapori care înconjură globul terestru. Atmosfera este un fluid în mișcare, ca urmare ea poate fi descrisă după legile mecanicii fluidelor și ale termodinamicii ce permit studiul mișcărilor atmosferice și, într-o oarecare măsură, evoluția sa. Ansamblul constituit din globul terestru și atmosferă se comportă asemenea unei mașini termice complexe, ce posedă surse calde și surse reci, între care temperatura variază continuu. Într-o primă aproximație, se poate admite că o sursă caldă unică se află între tropice, fiecare regiune polară constituind o sursă rece. Mișcările atmosferei asigură schimburi termice între aceste zone. Ele asigură astfel un anumit echilibru, limitând variațiile de temperatură funcție de sezoane și de succesiunea zi-noapte. Atmosfera terestră, indispensabilă prin ea însăși vieții animale și vegetale, intervine și prin această continuă variație, solicitând mereu mecanismele homeostatice ale organismului.

Frontiera atmosferei „omogene“ se situează la cirea 8 km de suprafața pământului. Componentele atmosferei, gaze și vapori, sunt menținute datorită forței de atracție gravitațională a pământului. Deoarece forța de gravitație descrește cu pătratul distanței față de centrul pământului, densitatea atmosferei, din care rezultă presiunea atmosferică, descrește după o curbă exponențială. La aproximativ 5,5 km, presiunea se reduce la jumătate față de nivelul mării, la 11 km — la un sfert, iar la 32 km devine abia 1/100 din aceasta. În ciuda acestei scăderi importante a presiunii, actualmente se consideră că atmosfera există ca un strat continuu până la înălțimea de 1 000 km. În funcție de o serie de criterii



fizice, atmosfera prezintă trei mari subdiviziuni: (1) *troposfera*, extinsă până la aproximativ 10 km de scoarța terestră, cu variații dependente de sezon și altitudine. Este caracterizată prin descreșterea temperaturii cu altitudinea ( $-1^{\circ}\text{C}/100\text{ m}$ ), umiditate variabilă, formare de nori asociată cu o mișcare importantă a aerului pe verticală și orizontală; (2) *stratosfera*, care este izotermă ( $-55^{\circ}\text{C}$ ) între 11 și 30 km, apoi, până la 50 km, temperatura crește din nou, prin interacțiunea dintre radiațiile ultraviolete și ozon, după care, între 50—80 km, temperatura ajunge la  $-35^{\circ}\text{C}$ ; (3) *ionosfera*, situată de la 80 la 700 km, este alcătuită din particule de gaz bombardate intens de radiațiile ultraviolete cu lungime de undă redusă, fiind, de aceea, complet ionizată. În ionosferă, temperatura crește progresiv până la  $1000^{\circ}\text{C}$  la 700 km; această temperatură se referă la energia cinetică mare a moleculelor ionizate, dar, ținând seama de extrem de slabă densitate a particulelor, ea nu corespunde căldurii în sensul convențional al cuvântului.

Compoziția atmosferei rezultă dintr-un amestec de gaze conținând particule lichide și solide în suspensie. Constituenții aerului atmosferic se pot clasifica în două categorii: (1) cu caracter permanent, fie prin stabilitatea extremă a stării lor chimice (de exemplu, neonul), fie prin constanța concentrației (de exemplu, azotul); (2) cu caracter variabil, ce apar în atmosferă numai în cursul unui ciclu consecutiv căruia i se modifică faza (de exemplu, vaporii de apă) sau de natură chimică (ozonul, format prin acțiunea fotochimică a radiației solare asupra  $\text{O}_2$ ).

Din punct de vedere termodinamic, meteorologii consideră aerul atmosferic ca un amestec de două gaze: aerul sec și vaporii de apă. Compoziția aerului sec este prezentată în tabelul XLII.

TABELUL XLII

Compoziția aerului sec

Gazul constituent	Volume (%)	Mase moleculare
Azot ( $\text{N}_2$ )	78,09	28,016
Oxigen ( $\text{O}_2$ )	20,95	32,000
Argon (A)	0,93	39,944
Bioxid de carbon ( $\text{CO}_2$ )	0,03	44,010
Neon (Ne)	$1,8 \cdot 10^{-2}$	20,183
Heliu (He)	$5,24 \cdot 10^{-4}$	4,003
Krypton (Kr)	$1,0 \cdot 10^{-4}$	83,070
Hidrogen ( $\text{H}_2$ )	$5,0 \cdot 10^{-5}$	2,016
Xenon (Xe)	$8,0 \cdot 10^{-6}$	131,300
Ozon ( $\text{O}_3$ )	$1,0 \cdot 10^{-6}$	48,000
Radon (R)	$6,0 \cdot 10^{-19}$	222,000

Compoziția aerului sec poate fi considerată constantă până la 80 km altitudine. La peste 80 km, producția de oxigen atomic, prin fotodisociere, poate provoca schimbări de compoziție importante.

Pe baza acestor modificări de compoziție ale aerului pe verticală, atmosfera este divizată în *homosferă*, până la 80 km, și *heterosferă*, la peste 80 km altitudine.

Conținutul aerului în vaporii de apă variază foarte mult pe glob, de la 0,1% în Siberia, la 5% în regiunile maritime ecuatoriale. Ca urmare, s-au introdus diferiți parametri ce cuantifică umiditatea.

#### 21.5.2. PROBLEME FIZIOLOGICE ALE ZBORULUI ÎN ATMOSFERĂ

Dezvoltarea transportului pe calea aerului transformă studiul modificărilor din organism în timpul zborului cu avionul într-o problemă curentă de fiziologie ambientală.

Principala problemă pe care o ridică zborul în avion este, ca urmare a altitudinii de zbor, reducerea oxigenului din aer. În acest sens, o serie de aspecte au fost prezentate la subcapitolul referitor la influența altitudinii asupra organismului. Ca urmare, ne vom referi în continuare doar la date strict specifice zborului la altitudine. Pentru definirea deficienței în oxigen a aerului la altitudine s-a propus termenul de acrohipoxie. Scăderea concentrației  $\text{O}_2$  în aer se produce conform legii Dalton, după care presiunea barometrică totală este egală cu suma presiunilor parțiale ale tuturor gazelor constitutive și implicit ale vaporilor de apă. Ca urmare, presiunea parțială a fiecărui component gazos va rezulta din produsul dintre presiunea barometrică și fracțiunea sa din concentrația totală. De exemplu, pentru oxigen:  $\text{PO}_2 = P_B \times \text{FO}_2$ , unde  $\text{PO}_2$  = presiunea parțială a oxigenului,  $P_B$  = presiunea barometrică și  $F$  = fracțiunea gazului din concentrația totală. La nivelul mării, presiunea parțială a  $\text{O}_2$  în aerul uscat va fi:  $\text{PO}_2 = 760 \times 0,2095 = 159\text{ mmHg}$  sau torr. Deoarece aerul inspirat pătrunde însă în căile respiratorii încălzit, aproximativ la temperatura organismului, și saturat cu vaporii de apă, care exercită o presiune de 47 torr, acția vor diminua presiunea barometrică reală. De aceea,  $\text{PO}_2$  reală din aerul pătruns în plămâni devine:  $\text{PO}_2 = (P_B - 47) \times 0,2095 = 149\text{ torr}$ .

Persoanele expuse la altitudine mare își pierd conștiința când  $\text{PO}_2$  alveolar se reduce la 30 torr. Aceasta ar corespunde, în realitate, după calculul coeficientului de ventilație, la 4,8 km, ca urmare a creșterii ventilației; frontiera de toleranță sporește la 7 km, câștigându-se astfel 2,2 km în toleranța la altitudine.

Acțiunea  $\text{CO}_2$ , stimulul dominant al respirației, este redusă în expunerea acută la înălțimi mari, ca urmare a scăderii presiunii sale parțiale. Tot  $\text{CO}_2$  provoacă o reducere a fluxului sanguin la nivelul inimii și creierului, accentuând efectele hipoxiei. Din acțiunea contradictorie a hiperventilației cu cea a bioxidului de carbon se produce un compromis fiziologic. Se înțelege astfel de ce nu crește toleranța la înălțime printr-o ventilație suplimentară voluntară, ea interferând o autoreglare fiziologică. Adăugarea în gazul inspirat a unei concentrații controlate de  $\text{CO}_2$  ar

trebui să atenueze efectele altitudinii, dar este mai practică o adiție de oxigen.

Cel mai fiziologic mijloc de protecție rămâne adaptarea curbei de disociere a oxihemoglobinei, menționată anterior, ca și redistribuirea sângelui în diferite organe.

Manifestările aerohipoxiei sunt sărace, depinzând de rata de ascensiune, altitudinea finală și durata expunerii. Apare mai întâi o senzație de disconfort, ce poate servi ca semnal de alarmă. Scăderea judecății critice și a autocontrolului, ca și euforia, ori alte manifestări subiective pot fi atenuate prin prevenirea persoanelor de pericol. S-au efectuat foarte mult experimente în barocameră, de către cercetători avizați. Iată câteva rezultate obținute în neurohipoxia creată artificial, corespunzând la o ascensiune de 300 m pe minut, echivalentă zborului cu balonul sau într-un avion fără cabină presurizată sau oxigen: până la 3 km nu se constată modificări respiratorii sau cardio-vasculare, ci doar o diminuare a capacității de învățare și a adaptării la întuneric; între 3 și 5 km începe compensarea fiziologică respiratorie și cardio-vasculară, capacitatea de efort se reduce, descresc performanțele mintale, dar timpii de reacție simpli nu sunt modificați; între 5 și 7 km frecvența cardiacă și cea a respirației cresc, însoțite de cefalee și amețeli, continuate cu apatie și indiferență; reacțiile emoționale sunt variabile, de la euforie la depresiune și atitudini agresive; coordonarea neuro-musculară scade, exprimată clar prin deteriorarea scrisului. Fenomenele pot avansa până la pierderea conștiinței; deși altitudinea la care se produce această tulburare majoră este variabilă, pentru majoritatea subiecților ea se situează la 7 km. S-a remarcat rezistența deosebită a persoanelor aclimatizate la viața în localități situate la mari altitudini terestre.

Cel mai eficient remediu pentru suprimarea efectelor neuro-psiheice este creșterea  $PO_2$  în aerul inspirat la un nivel apropiat de cel al mării. În acest scop s-au realizat diferite tipuri de măști ce asigură, la nivelul unei piese ce se adaptează în gură, un debit suficient de oxigen, provenit dintr-un rezervor cu capacitatea de 500 ml, atașat la mască. Limita utilizării echipamentului cu oxigen este de circa 12 km. De la acest punct, presiunea barometrică obținută prin utilizarea oxigenului 100% este prea redusă spre a menține o presiune de oxigen la nivel pulmonar care să asigure un minim de siguranță.

Zborurile la altitudini de peste 12 km devin posibile prin presurizarea cabinei de pilotaj, asociată cu utilizarea măștii de oxigen, această soluție fiind valabilă până la 15,2 km. În continuare apar modificări particulare ale mecanicii respiratorii. Dacă, în mod fiziologic, inspirul este activ, efortul depus în mod normal este acum suplinit de regulatorul de oxigen al măștii, pătrunderea gazului provocând destinderea pasivă a plămânilor. Pentru expir însă, în mod normal pasiv, trebuie depuse eforturi considerabile. Mai importante ca efect sunt modificările circulatorii provocate de creșterea presiunii intratoracice, ce se opun returului sângelui venos în torace, crescând astfel presiunea sanguină în inima dreaptă. Ca o adaptare rapidă, crește presiunea arterială, circulația fiind astfel

menținută, dar sporirea cantității de sânge, în scurt timp în tot sistemul venos, nu este tolerată prea mult timp de organism. Presiunea venoasă periferică mai produce trecerea de plasmă în țesuturi, ceea ce conduce la colaps prin reducerea volumului circulator. Ca urmare, frontiera de altitudine a zborurilor cu avionul a fost ridicată până la 30 km, prin utilizarea unor mijloace care să suprimă efectele creșterii presiunii intratoracice. În acest scop, se aplică la nivelul toracelui și membrilor o contrapresiune ce se poate obține cu ajutorul unui „combinezon” special. Cercetările modificărilor fiziologice ale funcțiilor respiratorii și cardio-vasculară în condițiile amintite au atras atenția asupra unor acțiuni importante, dovedindu-se utile în clinica medicală.

Un alt aspect apărut odată cu extinderea zborurilor cu avionul constă în modificările induse de *decompresiunea hipobarică*. Primele observații certe au fost efectuate de piloți care, în ultimul război mondial, zburau ore întregi, la circa 10 km, în cabine nepresurizate. Ulterior, fenomenul a fost studiat în laboratoare. La altitudine de 11,5 km, 50% din subiecți prezintă simptome de decompresiune, ce dispar la majoritatea după o oră de la revenire la presiune atmosferică, în 30% din cazuri tulburările persistând 2—3 ore. Există o variabilitate individuală, pre-dispoziția crescând la obezi și vârstnici.

În contrast cu aerohipoxia, răul prin decompresiune hipobarică este greu predictibil și cu o expresie polimorfă. Cel mai frecvent apar dureri articulare, cu afectarea motilității. Recomprimarea la altitudine joasă conduce la restabilire completă, dar, după revenirea la altitudine, durerile reapar exact la nivelul acelorași articulații. Mult mai puțin frecvent, dar mai alarmant, este disconfortul respirator, accentuat prin inspir profund și tuse. În unele situații, el poate evolua spre asfixie și colaps. Rareori apar decolorări și „marmorări” la nivelul pielii. Au fost descrise și tulburări neurologice variate: voalarea vederii, defecte ale câmpului vizual, anestezie regională, paralizii selective ale extremităților, toate dispărând rapid după recomprimare. Extrem de rar se poate produce șocul, care impune expunerea subiectului în camere hiperbare cu oxigen.

Explicația fiziologică a acestor tulburări se suprapune într-o măsură cu cea a modificărilor apărute în mediul hiperbaric, existând însă și unele particularități. La presiunea normală, fluidele organismului sunt saturate cu azot și alte gaze inerte, funcție de presiunea parțială din plămâni. Când scade presiunea mediului, saturarea cu azot devine în noile condiții suprasaturare și, în consecință, se tinde la eliminarea excesului de azot prin plămâni. Sunt necesare câteva ore pentru revenirea la noul nivel de saturație și, în plus, rata de îndepărtare a azotului nu este aceeași pentru diferite zone ale organismului. Ca urmare, se formează mici bule de azot, tolerate bine în țesuturi cu o complianță suficientă; dimpotrivă, când mediul nu este elastic, presiunea determinată de bule persistă, poate provoca dureri, leziuni tisulare sau obstrucția curentului sanguin.

În aviația civilă aceste inconveniente se rezolvă prin presurizarea cabinelor cu călători, unde presiunea oxigenului rămâne mereu de mini-

150 mmHg. Se reduc, astfel, la minimum efectele barotraumei, iar răul de avion care apare la unele persoane mai sensibile este, în general, tolerabil.

### 21.5.3. ASPECTE FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE ÎNȚĂLNITE ÎN COSMONAUTICĂ

Problemele fiziologice, uneori la limită cu fiziopatologia, puse de cosmonautică, sunt determinate, în esență, de două aspecte: natura mediului extraatmosferic și dinamica zborului spațial. Ele nu diferă radical de cele ale aeronauticii, dar pot fi considerate adesea cazuri limită. Părăsind atmosfera terestră, omul nu abandonează doar sursa sa naturală de oxigen, ci și un veritabil scut protector exercitat de aceasta. Se știe că, în vidul cosmic, gazele dizolvate în lichidele și țesuturile organismului se degajă, iar apa se vaporizează. În plus, centura terestră de ozon oprește o fracțiune importantă din radiațiile extraterestre de origine galactică sau solară. De asemenea, în atmosferă sunt volatilizați, arși sau neutralizați din punct de vedere al energiei cinetice, prin frecare, meteorii care în spațiul cosmic circulă liber, constituind o amenințare pentru viața cosmonauților. Ca urmare, natura mediului extraterestru impune izolarea omului de ambianță, într-o cabină sau un costum scafandru etanșeizate ermetic și conținând o atmosferă artificială.

Zborul spațial comportă trei faze: (a) în faza inițială, viteza vehiculului crește progresiv, organismele cosmonauților fiind supuse la accelerații mari și vibrații intense; (b) odată atinsă viteza necesară desprinderii de forța de atracție terestră, motoarele sunt oprite și se produce starea de imponderabilitate; (c) în faza terminală a zborului, în timpul revenirii în atmosfera terestră, organismul este supus la o decelerație accentuată și la o creștere a temperaturii ambiante.

Efectele primei faze și ale celei de-a treia depind decisiv de tehnicile de lansare și revenire în atmosferă, în aceste perioade producându-se uneori incidente și accidente. Progresele tehnice realizate au atenuat în mare măsură efectele asupra cosmonauților, dar mai rămân încă unele probleme de rezolvat. Tehnicile utilizate diferă sensibil în cazul celor două „superputeri” angajate, alături de alte țări, în explorarea cosmosului și o colaborare în acest sens ar ameliora rezultatele. În ceea ce privește starea de imponderabilitate, s-a încercat atenuarea sau chiar suprimarea ei prin crearea unei presiuni artificiale, echivalentă atmosferei terestre.

#### 21.5.3.1. Atmosfera artificială din cabina spațială

Compoziția și presiunea atmosferei artificiale din cabina spațială etanșă trebuie, în principiu, să fie comparabile cu condițiile de la nivelul mării, pentru ca randamentul fizic și psihic al cosmonauților să se desfășoare în condiții optime. În consecință, în unele tipuri de cabine spațiale s-a conservat presiunea de 760 mmHg, dar imperative de ordin

tehnic și, în mod deosebit, probabilitatea de ruptură a peretelui cabinei încită tot mai mult o îndepărtare de la aceste condiții ideale pentru adoptarea unor soluții care să atenueze acest risc major.

Un accident mecanic, perforarea cabinei de către un meteorit, poate provoca, în câteva milisecunde, scăderea la zero a presiunii din cabină, ca rezultat al decompresiunii rapide sau explozive. Efectele asupra organismului sunt legate, pe de o parte, de variația presiunii gazoase totale și de viteza acestor variații și, pe de altă parte, de acțiunea vidului cosmic.

Fenomenele provocate de scăderea bruscă a presiunii barometrice sunt imediate. În momentul decompresiunii, distensia gazelor conținute în organele cavitare, închise sau semiînchise (stomac, intestine, sinusuri faciale, ureche medie, plămâni), provoacă barotraume. Dacă ieșirea gazelor se efectuează prin orificiile naturale tot atât de rapid ca prin orificiul rezultat prin perforarea cabinei, este posibil să nu rezulte nici o rupere tisulară. Astfel, după încercări pe animale, la decompresiune bruscă au fost efectuate experimente pe voluntari, constatându-se că o presiune diferențială de 340 mmHg a fost perfect suportată. De aceea, presiunea de 300 mmHg adoptată pentru majoritatea cabinelor navelor cosmice protejează cosmonauții de ruptura organelor interne în caz de accident. Vidul cosmic, însoțit de temperaturi foarte scăzute, are următoarele efecte: vaporizarea apei, anoxia bruscă, disbarismul, răcirea organismului. În vidul spațial, apa organismului trece în stare de vapori, fenomen deosebit de fierberea produsă prin aport caloric exterior sistemului. Căldura necesară vaporizării este captată din organism, vaporizarea oprindu-se când totalitatea lichidelor organismului a trecut, prin congelare, în stare solidă. La 6 s de la decompresiune debutează vaporizarea în auricule, producând embolii gazoase și la nivelul pleurei, unde antrenează un colaps pulmonar parțial. În 8 s presiunea arterială se prăbușește, circulația sângelui se întrerupe, privând instantaneu țesuturile de oxigen și antrenând o vaporizare generală. Se produce o mărire de volum a organismului, limitată de rezistența țesuturilor la distensie, îndeosebi a tegumentelor. Frecvența cardiacă scade considerabil, stopul cardiac apare în două minute. Dacă subiectul este recomprimat în primele 80 s de la accident, vaporii trec instantaneu în stare lichidă, contracțiile cardiace redevin eficiente și, în general, nu se observă sechele.

Fenomenele descrise anterior sunt atât de dramatice și rapide, încât acoperă prin amploarea lor pe celelalte. Astfel, efectele anoxiei bruște, determinată de vidul spațial, nu pot fi observate decât dacă, în momentul perforării cabinei, cosmonautul poartă un „costum de altitudine” ce împiedică vaporizarea. În acest caz, ca urmare a privării de oxigen, în 13—15 s apar dezorientarea, confuzia, incapacitatea formulării unui raționament corect și, în 17—19 s, pierderea conștiinței. Mișcările voluntare se opresc, mușchii se relaxează, se observă câteva mișcări convulsive, dilatație pupilară, relaxarea sfincterelor, sincopă respiratorie, apoi oprirea oricărei activități electrice a creierului. Totuși, contracțiile cardiace persistă până la 2 minute. Dacă reoxigenarea este

efectuată în acest interval se obține o recuperare funcțională, iar subiectul nu conservă nici o amintire despre accident.

Disbarismul, adică ansamblul fenomenelor determinate de degajarea gazelor dizolvate în lichidele și țesuturile organismului, este mai lent. Volumul total de gaze libere (azot, argon,  $\text{CO}_2$ ) este redus, la circa 1 litru în cazul omului și, în consecință, nu are un rol important în aceste accidente. Perturbările variază în funcție de țesuturile sau organele afectate: dureri articulare, prurit și eritem cutanat, nevralgii, tulburări pulmonare, cardiace și nervoase. Disbarismul poate surveni când cosmonautul pătrunde fără precauții în cabină, unde presiunea barometrică este de 300 mmHg. Pentru a-l evita, este suficient ca el să respire câteva zeci de minute oxigen pur, în scopul eliminării excesului de azot.

Toate pericolele rezultând din expunerea organismului la vidul cosmic sunt îndepărtate prin îmbrăcarea costumului de altitudine, cu cască etanșă, asigurând o oxigenare convenabilă și o contrapresiune de ordinul a 145 torr pe ansamblul corpului. Utilizarea „combinezonului spațial” permite decompimarea cabinei și evoluția la exterior.

Paralel cu problema presiunii din interiorul cabinei se pune cea a compoziției chimice a atmosferei interioare. Utilizarea oxigenului în locul unui amestec gazos este posibilă, cu condiția de a opta la o presiune joasă, de circa 300 mmHg, ce poate fi suportată un timp nedefinit. Atmosfera monogazosă prezintă avantaje tehnice, realizare simplă și control facil, dar crește riscul de incendiu. Concomitent, este necesară o îndepărtare sistematică a  $\text{CO}_2$  eliminat de cosmonauți, rămânerea îndelungată în cosmos impunând condiții foarte apropiate de cele de la nivelul mării; de aceea, presiunea  $\text{O}_2$  în cabină trebuie să fie mereu între 145—300 torr oxigen, în timp ce  $\text{PCO}_2$  nu trebuie să depășească 5 torr. Până în prezent s-a apelat la absorbantii chimici ai  $\text{CO}_2$ . Pentru călătorii mai lungi, rezervele de oxigen lichefiat, imbuteliat, ar deveni prea voluminoase și, de aceea, se apelează la procedee chimice de obținere a oxigenului. În perspectivă se încearcă un procedeu ideal, reciclarea bioxidului de carbon, cu recuperarea oxigenului, grație simbiozei între organism și vegetalele cu funcție clorofiliană.

#### 21.5.3.2. Mediul cosmic sau spațial

Expresia de vid cosmic nu corespunde realității, cosmonautul fiind expus radiațiilor de origine extraterestră, variațiilor câmpului magnetic și, mai puțin, meteoritilor.

În spațiul cosmic temperatura variază între  $-150^\circ\text{C}$  și  $+150^\circ\text{C}$ , în funcție de orientarea față de soare, natura și culoarea materialului expus. Presiunea este extrem de scăzută, de ordinul  $10^{-13}$  mmHg. Este inutil de precizat că majoritatea structurilor vii nu supraviețuiește în acest mediu foarte ostil vieții. Totuși, pe suprafețele vehiculelor spațiale au fost găsite microorganisme vii, chiar după 4 luni de expunere, în zonele neexpuse radiației solare. Recordul de supraviețuire aparține

unui streptococ, izolat pe o cameră de televiziune plasată în sonda spațială Surveyor III, după o rămânere pe lună de 2 ani și jumătate. Cosmonauții sunt însă protejați de vidul și temperaturile cosmosului.

Pentru om, riscul cel mai constant este cel al radiațiilor corpusculare (electroni, protoni, gelioni, nuclee grele ca Fe, Ni, Ca, C,  $\text{O}_2$ ) și electromagnetice sau fotonice (gamma, X, ultraviolete, luminoase, infraroșii). Unele elemente sunt de origine galactică, având o foarte mare energie și viteză, altele de origine extragalactică. Radiațiile solare devin foarte intense în perioadele erupțiilor solare.

În jurul pământului există două câmpuri magnetice circulare ce opresc o mare parte din radiațiile cosmice, formându-se, astfel, centurile radioactive Van Allen. În cursul zborurilor interplanetare, traversarea centurilor Van Allen trebuie să se facă rapid, pentru evitarea absorbției de doze importante de radiații. O altă soluție constă în părăsirea pământului la nivelul polilor.

Fotonii și particulele cu energie joasă nu penetrează pereții cabinei, dimpotrivă, particulele de înaltă energie pot traversa blindaje din oțel de câțiva centimetri. Frațiunea de energie absorbită la nivelul peretelui devine sursă de radiații secundare, ce creează o ionizare locală foarte crescută, afectând cosmonauții. Deocamdată, nu se cunoaște suficient riscul de iradiere în timpul zborurilor cosmice, totuși, după un sejur de mai multe luni în spațiul cosmic, el poate crește.

Expunerea la câmp magnetic conține două alternative: străbaterea câmpului magnetic intens, care înconjură pământul și, apoi, acțiunea unui câmp magnetic foarte slab sau nul în spațiu. Nu se cunosc, încă, efectele rămânării îndelungate în zone amagnetice.

Un risc foarte redus îl prezintă ciocnirea navei spațiale cu micro-meteoriti. Aceștia se deplasează cu viteze foarte mari, 10 km/s până la peste 270 km/s. Masa lor redusă, uneori de ordinul picogramelor, nu permite traversarea peretelui cabinei. Probabilitatea de impact cu un meteorit având masa de 1 g este, pentru un vehicul cu diametrul de 3 m, de o dată pe an. Nici acest impact nu perforază peretele.

#### 21.5.3.3. Consecințele accelerației și decelerației

Din punct de vedere fiziologic, lansarea rachetei și revenirea navei spațiale în atmosfera terestră sunt de aceeași natură: accelerațiile și decelerațiile pun în joc forțe de inerție. Se modifică doar sensul acestor forțe, dar, în ambele cazuri, se produce o creștere a greutateii, care este egală, așa cum se știe, cu produsul dintre masă și accelerație. În plus, în cursul funcționării lor, motoarele sunt surse de vibrații.

Ca urmare a accelerărilor și decelerărilor apare o stare de supraponderabilitate, ce provoacă o mărire temporară a greutateii organismului. Deoarece diversele lichide și țesuturi din corpul uman nu sunt omogene, deci nu au aceeași densitate, creșterea greutateii lor este și ea neomogenă, antrenând o serie de perturbări. Creșterea greutateii dife-

ritelor organe poate fi calculată teoretic în funcție de: intensitatea accelerațiilor, rapiditatea cu care ele sunt atinse, sensul în care se exercită și durata lor. Aceste calcule teoretice au fost confirmate experimental și, în consecință, în prezent, efectele supraponderabilității sunt bine cunoscute în aeronautică. A devenit, astfel, posibilă alegerea unor caracteristici ale accelerației și decelerării care să facă tolerabile pentru om lansarea și revenirea pe pământ.

O accelerație de 6,65 de ori mai mare decât accelerația gravitațională (deci de 6,65 g), acționând 2 minute, permite atingerea vitezei necesare pentru propulsarea unui satelit pe orbită, în timp ce la 3,32 g sunt necesare 4 minute pentru a obține același rezultat. În scopul atingerii vitezei necesare pentru desprinderea de atracția terestră, este necesară o accelerație de 9,2 g, acționând 2 minute, sau 4,6 g, timp de 4 minute.

Revenirea în atmosfera terestră se face mai lent, pentru evitarea decelerărilor considerabile și a combustiei vehiculului, prin frecarea cu aerul. Se ating decelerări de 6—7 g, timp de 3—4 minute.

Forțele de inerție dezvoltate de aceste accelerații și decelerări sunt greu suportate când se exercită după axul longitudinal al corpului. Dacă oasele și mușchii rezistă, fluidele organismului, îndeosebi sângele, se deplasează către membrele inferioare sau spre extremitatea cefalică, după sensul forțelor de inerție.

Când sângele părăsește regiunea cefalică apar tulburări de vedere cu senzație de voalare a obiectelor, până la cecitate. Urmează pierderea conștiinței. Aceste tulburări sunt pasagere, cu condiția ca accelerațiile să nu treacă de câteva minute. Dacă sângele trece de la nivelul membrilor inferioare spre extremitatea cefalică, apar dureri intense, turgescență a mucoaselor, hemoragii rino-faringiene, senzația de „vedere roșie”, până la orbire temporară și pierderea conștiinței.

Când forțele de inerție se exercită în planul transversal al corpului, abdomen-zona dorsală, și invers, sau lateral, pe flancuri, ele sunt mult mai bine suportate. Subiectul resimte o impresie de compresie toracică, dar poate suporta această situație 3 minute la o accelerație de 6 g și aproape 2 minute la 8 g. De aceea, cosmonauții sunt lansați în spațiul cosmic întotdeauna în decubit dorsal. La revenirea în atmosferă, cabina este basculată înainte, în timp ce cosmonauții păstrează aceeași poziție. Ca urmare, forțele de inerție dezvoltate prin decelerație se exercită în același sens ca în momentul plecării, abdomen-zonă dorsală.

Fazele active ale zborului, lansarea și revenirea în atmosferă suntacompaniate de fenomene secundare: vibrații-trepidații și vibrații acustice, zgomote, infrasunete și ultrasunete. Vibrațiile, uneori jenante, nu depășesc totuși pragul de toleranță pentru durata expunerii. O parte din energia lor este absorbită de materiale interpușe, iar sistemul acustico-vestibular este protejat, într-o măsură, de cască.

#### 21.5.3.4. Starea de imponderabilitate

Faza pasivă a călătoriilor în spațiul cosmic creează starea de imponderabilitate sau agravitație. Efectele fiziologice ale acestei stări au fost îndelung cercetate în laboratoare, cu ajutorul simulatoarelor. Prin zborurile orbitale prelungite și cu ocazia primilor pași ai omului pe lună s-au obținut numeroase informații, mult mai valoroase decât primele, deoarece imponderabilitatea, spre deosebire de hipergravitație, nu poate fi reprodusă perfect în laborator.

Speciile animale de pe pământ au apărut și au evoluat continuu, adaptându-se la gravitația terestră. Este, de aceea, de interes pentru medicină și biologie, în general, să se observe modificările fiziologice ale organismului în condițiile absenței îndelungate a gravitației.

Starea de imponderabilitate perturbă numeroase funcții, dar nu împiedică activitatea normală a omului, îndeosebi pe parcursul a câtorva săptămâni.

Vom enumera pe scurt, în continuare, principalele modificări produse de starea de imponderabilitate. De la începutul fazei orbitale a zborului, se produce o redistribuire a masei sanguine în *sistemul cardiovascular*: 0,6 până la 2 litri de sânge abandonează partea inferioară a corpului pentru a se dirija spre regiunile cefalică, cervicală și toracică. Sângele se acumulează inclusiv la nivelul inimii, producând o dilatație atrială și, prin receptorii sensibili la variațiile de volum de la acest nivel, pe cale nervoasă, se va diminua brutal secreția de hormon antidiuretic, la care se adaugă diminuarea secreției de renină și aldosteron. Rezultă o creștere a diurezei și, implicit, o pierdere urinară de sodiu. Așa se explică reducerea volumelor lichidiene, exprimată printr-o pierdere în greutate de 2—4 kg, observată la cosmonauți. Aceste fenomene sunt, totuși, tranzitorii și, așa cum au demonstrat lucrările lui C. Berra și colab., organismul se adaptează la noile condiții. Astfel, hipovolemia va antrena rapid o reacție inversă, adică hipersecreție de aldosteron și ACTH. Ca urmare, în ziua a patra de zbor volumele lichidiene și greutatea cosmonautului se stabilizează pentru întreaga durată a misiunii spațiale. Cordul pare puțin afectat, tahicardia funcțională din timpul lansării fiind urmată de un ritm normal sau chiar de o bradicardie. Tensiunea arterială este ușor diminuată, iar debitul cardiac ușor crescut, așa cum au arătat studiile pe cosmonauții stației Saliut 6. Chiar dacă aceste modificări sunt minime, aparatul cardio-vascular funcționează în condiții anormale pe toată durata zborului. Astfel, modificările poziției corpului nu mai pot angaja fenomene reflexe ce permit evitarea, la sol, a acumulării de sânge în segmentele inferioare, când corpul are poziție verticală. De aceea, astronauții pot prezenta vertijă, greață sau tendințe la sincope, prin trecerea de la clinostatism la ortostatism. Aceste tulburări sunt efemere și se previn prin utilizarea în timpul zborului a unor aparate de joasă presiune, care să provoace returul sângelui din membrele inferioare. Cercetările întreprinse în timpul rămânării prelungite în spațiul cosmic, ca în cazul misiunilor Saliut-Skylab, au per-

mis o explicație a acestor fenomene și, de asemenea, ele sunt utile pe un plan mai larg în cunoașterea mecanismelor reglatoare ale circulației sanguine și ale volemiei.

În zborurile de lungă durată se presupune că este posibilă o hipotrofie miocardică, evitabilă printr-o gimnastică adecvată.

După sistemul cardio-vascular, *aparatură vestibulară* este cel de-al doilea sistem modificat prin absența presiunii. În imponderabilitate, percepția vizuală și receptorii musculari funcționează normal. Dimpotrivă, unele componente proprioceptive sunt influențate și, în primul rând, graviceptorii situați la nivelul articulațiilor și tegumentelor, iar, în mod particular, aparatul vestibular. Cilii membranei otolitice rămân imobili în ortostatism sau în momentul modificării poziției capului. Dimpotrivă, otoliții continuă să se deplaseze la mișcările bruște ale organismului. Ca urmare, centrii nervoși superiori nu mai primesc semnale normale și apare impresia de plutire, de rotație, în cazul mișcărilor bruște ale capului, diminuarea activității motrice datorită localizării imprecise a obiectelor, precum și semnele clasice de „rău de călătorie” (paloare, greață, vertij, vomismente). Se produc și iluzii senzoriale, legate de discordanțele între informațiile furnizate de văz și cele provenind din urechea internă, ceea ce provoacă o oarecare dezorientare. Noțiunile de sus și jos dispar. Aceste tulburări sunt, cel mai adesea, efemere, apar în prima zi și dispar în general după 3—4 zile, organismul probând astfel remarcabile posibilități de adaptare. Tulburările vestibulare, îndeosebi o pierdere a echilibrului, pot apărea și la reîntoarcerea pe pământ, dar dispar în câteva zile.

Studiul fiziologiei vestibulare a beneficiat, în mod evident, de datele obținute în zborurile cosmice. Suprimându-se, în mare parte, prin imponderabilitate rolul aparatului otolitic, s-a constatat exagerarea funcției vizuale, care intervine, de asemenea, în determinarea echilibrului. Fiziologia spațială permite, de asemenea, studiul corelației între analizatorul vizual și sistemul vestibular.

*Ingestia de alimente* sodice și îndeosebi de lichide este suportată cu dificultate. Inconveniente se evită prin priza de alimente uscate și rehidratate în pungi de material plastic în momentul ingestiei. După angajarea alimentelor în esofag, progresia lor se efectuează pe cale reflexă, iar digestia se desfășoară normal.

La nivelul *sistemului locomotor*, imponderabilitatea exercită o serie de efecte și, în primul rând, datorită suprimării greutății corpurilor și obiectelor, produce o punere în repaus parțial a acestui sistem. Discuțiile intervertebrale, în mod normal comprimate prin greutatea corpului, se pot destinde, ceea ce explică creșterea taliei astronautilor cu 2—4 cm. A fost obiectivată o demineralizare a oaselor, prin pierderea calciului, relevată radiografic după zbor. Ea se acompaniază de o atrofie a traseelor țesutului osos spongios. S-a observat o creștere cu 50% a excreției urinare de calciu, care apare foarte curând și se stabilizează după o lună. Ținând seama de aportul alimentar, pierderea de calciu este de 100 mg pe zi (misiunile Skylab).

Demineralizarea a fost comparată cu osteoporoza vârstnicilor și variază funcție de doi factori: individual și durata zborului. În cadrul zborului Saliut 6, de 175 de zile, s-a constatat o demineralizare variind între 2 și 8%. Cu toate că pierderile calcice diminuează prin practica exercițiilor fizice (cu resorturi elastice) asociate cu regim alimentar bogat în calciu, ele nu pot fi niciodată suprimate în întregime.

Mecanismul demineralizării nu este suficient de clar, fiind legat, probabil, deopotrivă de o osteoliză exagerată și de o reducere a osteogenezei. Ea traduce o perturbare a mecanismelor responsabile de remanierea osoasă, care se produc în mod normal la adult și conduc la reînnoirea constantă a substanței osoase. Remanierea osoasă depinde însă, în afară de acțiunea presiunii asupra scheletului, și de o serie de hormoni, îndeosebi de calcitonină și parathormon. În spațiu, acești hormoni nu se modifică, așa cum au probat dozările din cadrul misiunii Skylab. Dimpotrivă, se pare că alterările osoase din imponderabilitate depind, pe plan hormonal, de o hipersecreție de glucocorticoizi. La șobolanii trimiși în spațiu, s-a constatat o hipertrofie a suprarenalelor, or cortizolul se opune remanierii osoase.

Se poate afirma că alterările osoase reprezintă una din problemele viitoarelor zboruri cosmice de durată, din două motive: (a) o demineralizare excesivă creează o fragilitate osoasă, cu risc de fracturi; (b) o mobilizare excesivă a calciului ar putea da naștere la focare de calcificare în afara oaselor, sau care pot fi la originea unor calculi renali, cu toate consecințele unei litiaze renale.

În afara scheletului, *sistemul muscular* se modifică prin imponderabilitate; studii antropometrice au probat o diminuare a diametrelor gambelor și coapselor. Biochimic, se constată o degradare a proteinelor musculare, cu antrenarea unor pierderi azotate importante. Au fost observate alterări infrastructurale ale fibrelor musculare striate și ale plăcilor motorii. Totuși, practica repetată a exercițiilor fizice permite evitarea lor, fapt probat prin examinarea cosmonauților sovietici, după 175 de zile de zbor în stația cosmică Saliut. Important este și faptul că fenomene comparabile ar putea afecta și miocardul, supoziție confirmată de reducerea cu 1% a siluetei cardiace la cosmonauții misiunii spațiale Skylab.

Există în timpul zborului o *ameliorare a acuității vizuale*. Cosmonautul Cooper remarcă faptul că a putut observa mișcarea automobilelor la o altitudine de 80 km. În general, obiectele de formă liniară sunt mai bine percepute. Această ameliorare aparentă a acuității vizuale ar putea proveni din condițiile particulare de observație deasupra atmosferei.

*Somnul* nu este modificat, nefiind, deci, influențat de lipsa alternanței zi-noapte.

Pe plan *hematologic*, medicii americani și sovietici au observat o diminuare cu 10—15% a masei globulare, cu o reducere de 20—30% a reticulocitelor. Reducerea masei globulare provine din creșterea ratei



de distrugere a hematiilor îmbătrânite, fenomen confirmat la șobolani (Cosmos 782), care prezentau o hemoliză de 3 ori mai importantă decât martorii. Acest răspuns este legat de absența gravitației, deoarece hiper-hemoliza dispare la șobolani plasați în centrifuge în timpul zborului.

Unele *glande endocrine* devin mai active; este cazul hipofizei, corticoadrenalinei și, probabil, al tiroidelor și glandelor genitale.

La șobolani s-a constatat o creștere a proceselor de apărare imunitară, neconfirmată însă sistematic. Diminuează flora bacteriană anaerobă și crește cea aerobă, sunt mai frecvente sușele microbiene rezistente la antibiotice.

Reacțiile observate la nivelul unor organe sau al organismului întreg ar putea rezulta din modificări produse la nivel celular. De aceea, au fost efectuate o serie de experimente pe organisme unicelulare. Datele nu sunt încă edificatoare, dar s-a semnalat o creștere a volumului celular, ca urmare a pătrunderii apei în celule și a pierderii de Ca, P, K, Mg.

Presiunea este singurul factor de mediu care a rămas constant de la originea pământului și, de aceea, reprezintă un factor determinant în evoluția ființelor vii. Forma generală a speciilor și dezvoltarea scheletului apar ca adaptări la presiune, fapt sesizat încă de Galileo Galilei în anul 1638. Presiunea a fost, deci, în parte, responsabilă, în cursul evoluției, de modificările succesive ale morfologiei componentelor scheletului și de forma generală a ființelor vii. Numeroase studii recente abordează influența presiunii asupra dezvoltării și s-a constatat că ea intervine din primele ore ale dezvoltării, determinând orientarea viitorului plan de simetrie bilaterală a embrionului și, mai târziu, a organismului. Din toate acestea rezultă interesul cercetărilor asupra modificărilor induse de imponderabilitate în rezolvarea unor variate aspecte de fiziologie.

Cucerirea spațiului cosmic înseamnă progrese uneori surprinzătoare, în domenii din cele mai variate, atât prin perfecționarea unor tehnici și metode impulsionate de această reușită de excepție a omului, cât și prin datele concrete care se obțin în timpul misiunilor spațiale. Astfel se explică și spațiul pe care l-am acordat acestui subcapitol, nu ca o expresie a insolitului pe care îl prezintă orice pas al omului în explorarea infinitului cosmic, ci din considerente de ordin teoretic și practic impuse de zborurile cosmice.

## 21.6. FIZIOLOGIA MEDIULUI HIPERBARIC

Oamenii au încercat întotdeauna să penetreze sub suprafața mărilor și oceanelor, relatări ale unor astfel de tentative găsindu-se în scrierile lui Herodot, Pliniu și Aristotel. Abia în secolul al XIX-lea progresele științei și tehnicii au permis scufundarea cu o anumită securitate. În secolul nostru se realizează progrese decisive în investigarea „lumii tăcerii”, cunoscută anterior doar prin probe indirecte. În 1930, sca-

fandrii americani atingeau adâncimi de 100 m, utilizând un amestec respirator alcătuit din heliu și oxigen. Ultimele decenii sunt marcate de reușita excepțională a scafandrilor autonomi moderni, datorită cercetărilor Le Prieur, Commeinkes și Cousteau.

În ultimii ani, sub presiunea nevoilor științifice industriale și militare, penetrarea și stăpânirea de către om a domeniului submarin a dobândit un interes deosebit. S-a emis ipoteza că în viitor omul își va extinde mediul de viață și sub apă, dar, înainte de toate, în prezent, este de mare interes explorarea imenselor resurse ale mărilor și oceanelor. Cucerirea acestui domeniu este dificilă datorită mediului extrem de ostil, rece, obscur, coroziv și impermeabil pentru undele radio-electrice. În mediul submarin, legile presiunii domină, iar prevenirea efectelor acestora asupra organismului constituie preocuparea fiziologilor și a inginerilor.

Posibilitățile de pătrundere a omului în hidrospațiu se exprimă, în prezent, în două alternative: (a) submersia în incinte rigide; (b) scufundarea directă, de regulă cu echipamente speciale.

### 21.6.1. SUBMERSIA ÎN INCINTE RIGIDE

Din punct de vedere fiziologic, este foarte avantajoasă, deoarece organismul uman nu este supus presiunii apei, corespunzătoare adâncimii de scufundare. Scufundarea se produce în incinte rigide, în interiorul cărora echipajul se află la presiune atmosferică normală. Tipurile de submersibile sunt diverse: cel mai frecvent submarinul, apoi batiscaful, batisfera, turela, farfuria scufundătoare ș.a. În afara utilizărilor militare, îndeosebi în cazul submarinelor, submersibilele permit observații corecte utile, dar autonomia lor este uneori redusă.

Fiziologic, singurele limite în imersiile prelungite țin de o serie de aptitudini umane, cele mai importante fiind: facilitatea de adaptare la sarcini foarte diferite, conștiinciozitatea profesională și sociabilitatea, calități indispensabile pentru viața în comun a unui echipaj într-un spațiu redus. De altfel, se efectuează, de regulă, o îmbarcare de probă, cu rolul de a testa aceste calități.

În continuare, ne vom referi la câteva caracteristici ale mediului de viață într-un submarin. Atmosfera incintei ocupate de echipaj este controlată în permanență și regenerată. În general, valoarea minimală pentru oxigen este de 17%, iar concentrațiile maxime pentru bioxid de carbon și oxid de carbon sunt de 1% și respectiv 50 ppm.

Oxigenul este reinnoit chimic, din clorat de potasiu, iar bioxidul de carbon este absorbit cu ajutorul varului sodat. La bordul submarinelor nucleare regenerarea atmosferei este mult mai elaborată, oxigenul obținându-se prin electroliză; două coloane de pământuri rare adsorb gazul carbonic. Alți poluanți, ca oxidul de carbon și hidrogenul, sunt arși prin cataliză, în timp ce aerosolii sunt distruși prin precipitare electrostatică. Toate aceste procedee permit menținerea la bord a unor concentrații de gaze comparabile cu cele ale atmosferei.

Un alt factor important este monotonia vieții, exprimată nu numai printr-o apatie psihică, dar și printr-un dezechilibru pe plan fizic, tradus prin astenie și disfuncție digestivă. Se încearcă o corecție prin echipamente sportive și un program de distracții, precum și prin ședințe de instruire activă.

Dezechilibrul temporal, prin dispariția noțiunii de zi-noapte, este altă problemă, diminuată prin variații de ambianță și iluminare. Separația familială și izolarea sunt, de asemenea, greu de suportat. La submarinele propulsate de motoare Diesel se adaugă zgomotul și vibrațiile.

Temperatura incintelor submarinelor este de până la 55°C în compartimentul de propulsie și de 30—35°C în celelalte zone. Este imposibil de realizat o condiționare convenabilă a aerului, din cauza consumului de energie. Se încearcă, în ultima vreme, ameliorări.

Viața pe un submarin, mic univers total izolat de exterior, deși dificilă, devine suportabilă prin caracterile individuale ale componentilor echipajului, care cooperează, oferind încă o probă de adaptare homeostazică, pe un plan mai subtil, psihic.

#### 21.6.2. SCUFUNDAREA DIRECTĂ ÎN MEDIUL ACVATIC

Modalitățile de pătrundere în hidrospațiu constau în două alternative: (a) scufundarea liberă, în apnee; (b) scufundarea cu echipamente speciale.

*Scufundarea liberă* este clasică în cazul pescuiturilor de perle și limitată la câteva minute, deoarece rezerva de oxigen din organism este redusă, iar acumularea de bioxid de carbon în sânge produce stimularea directă a centrilor respiratori, exprimată prin necesitatea imperioasă de respirație și revenirea la suprafață. Prin respirația de oxigen, hiperventilație și antrenament, timpul de apnee poate fi prelungit; recordul este de circa 15 minute. În mod obișnuit, se rezistă 2—3 minute. Deși se mai practică, acest tip de scufundare prezintă un interes redus, iar, din punct de vedere fiziologic, examinarea scufundărilor cu mare rezistență la apnee prelungită nu a condus la concluzii certe. În prezent, s-a extins foarte mult *scufundarea cu echipamente speciale*, cu două alternative, *scafandru greu* și *scafandru ușor*. În primul sistem, scafandru greu, alimentarea cu aer se efectuează de la suprafață, printr-un tub de legătură între pompa ce realizează alimentarea și costumul scafandrului, la nivelul căștii rigide. Deși timpul de rămânere la adâncime se poate prelungi, autonomia acestui tip de scafandru este limitată și rămâne utilă pentru lucrul la adâncimi reduse, în preajma coastelor maritime. Dimpotrivă, scafandru ușor este autonom, de aceea se poate deplasa la adâncimi importante. Extins mult în ultimul timp, acest tip de scufundare se efectuează cel mai frecvent în următoarea situație: echipajul rămâne timp îndelungat la adâncime sub presiune, într-o casă laborator submarină, incintă din care cercetătorul iese periodic pentru explorarea și lucrul în mediul subacvatic. Echipamentul scafandrului autonom este complex și constă, în afara costumului, din aparatul de respirat subacvatic (alcătuit din butelii cu aer sub presiune, reductor de

presiune, tuburi de legătură cu piesa bucală), vizor, tub respirator de suprafață, labe de înot, centură de lest, vestă de salvare, ceas subacvatic, busolă, profundimetru, precum și o serie de accesorii necesare explorării subacvatice sau lucrului la adâncime.

Elementul fundamental al vieții omului în mediul subacvatic este de ordin fiziologic. Omul este obligat să trăiască la o presiune ambiantă superioară celei normale și apoi el trebuie să revină la suprafață. Deși viața în primele sale forme a apărut în apele mărilor și oceanelor, iar animalele, inclusiv mamiferele și omul, păstrează încă o „amintire” a acestei origini în compoziția mediului intern, mediul subacvatic este complet ostil omului. Aceasta din cauza concentrației reduse de oxigen (circa 0,35% la 20°C), cât și datorită imposibilității captării sale, accesibilă doar animalelor ce posedă organe specializate. Experimental s-a încercat, totuși, captarea oxigenului din apă, cele mai promițătoare rezultate obținându-se prin utilizarea unor membrane de siliconi. Pagnelli și colab. (citați de C. O. Pastuch) au obținut supraviețuirea subacvatică a animalelor într-o cușcă ermetică cu un perete alcătuit dintr-o membrană siliconică. Dar aceasta este o problemă de viitor.

Asigurarea respirației este problema crucială de care depind accesul și viața omului în mediul hiperbaric. În acest scop, au fost imaginat mai multe soluții, dintre care utilizabile sunt doar două, pe care le vom prezenta în secțiunea referitoare la aspectele tehnice ale accesului subacvatic.

Din foarte multe date acumulate referitoare la fiziologia mediului hiperbaric, vom sintetiza o serie de aspecte cu privire la: efectele hiperbarismului și gazelor la presiune crescută asupra organismului; problemele esențiale ale imersiei; problema decompresiei; alternative și metode de intervenție submarină.

#### 21.6.3. EFECTELE HIPERBARISMULUI ȘI GAZELOR LA PRESIUNE CRESCUTĂ ASUPRA ORGANISMULUI

Presiunea este o mărime definită drept coeficient al unei forțe exercitate asupra unei suprafețe. Valoarea sa se exprimă în general în bari (1 bar=10<sup>6</sup> dyn/cm<sup>2</sup>, sau 10<sup>5</sup> pascali, ori—0,9869 atmosfere, sau 1,10197 kg/cm<sup>2</sup>). Apa este de 800 de ori mai densă ca aerul, iar, dacă la nivelul mării, la suprafață, organismul este supus doar presiunii atmosferice (presiunea atmosferică: 760 mmHg=1,013 bar), în scufundare se adaugă presiunea hidrostatică, datorată greutateii coloanei de apă aflate deasupra. Presiunea apei crește cu aproximativ 1 atm, sau 1 bar, la fiecare 10 m adâncime. Efectele multiple ale presiunii asupra organismului pot fi sistematizate în trei grupe: mecanice, biofizice și biochimice, la care se adaugă efectele deperdiției calorice. Cunoașterea acestor efecte este extrem de importantă în practica imersiei prin intermediul sistemelor-scafandru.

*Efectele mecanice* ale presiunii hidrostatice se descriu considerând organismul ca fiind alcătuit din gaze (de fapt, cavități cu conținut gazos),

lichide (umorile, dar și țesuturile moi) și solide (țesuturile osoase). Lichidele și solidele sunt practic incompresibile, modificările structurale nu apar decât la sute de atmosfere și, deci, disbarismul subacvatic nu va acționa în acest caz. Dimpotrivă, în cavitățile cu conținut gazos, efectele presiunii se resimt puternic, conform legii Boyle-Mariotte, după care, odată cu creșterea presiunii, volumul gazului scade. Astfel, un volum de aer de  $1\,000\text{ cm}^3$  (la presiunea atmosferică de 1 atm) se va reduce, la 30 m adâncime (4 atm), la  $250\text{ cm}^3$ . Normal, în căile respiratorii există o presiune ( $P_1$ ) egală cu cea atmosferică, o atmosferă absolută (1 atm). Prin scufundare, asupra toracelui va acționa însă o presiune mai mare ( $P_2$ ), rezultată din presiunea atmosferică plus presiunea hidrostatică la adâncimea dată. Presiunea exercitată din exteriorul toracelui devine astfel mai mare decât cea din interiorul toracelui, această diferență exprimându-se sub forma unui gradient de presiune (DP). În aceste condiții, expirul va fi favorizat prin presiunea crescută extratoracică, iar inspirul, ctapa activă a ventilației pulmonare, va fi obstrucționat, ceea ce conduce la creșterea lucrului mecanic ventilator. Este suficientă o valoare a lui DP de 0,2 atm pentru ca inspirul să devină imposibil, ceea ce înseamnă că un om fără echipament adecvat, aflat la doar 2 m adâncime, nu mai poate respira, deoarece  $DP = P_2 - P_1 = 1,2 - 1 = 0,2\text{ atm}$ . Toracele este blocat în poziție expiratorie. Creșterea în continuare a adâncimii și, deci, a presiunii accentuează diminuarea volumului toracic până la poziția de expir maxim forțat și orice creștere suplimentară a presiunii va produce de acum înainte leziuni toraco-pulmonare.

Presiunea exercită efecte mecanice importante asupra urechilor și sinusurilor. În mod normal, echilibrul baric din urechea medie și sinusuri se obține prin manevra Valsalva (expiruri forțate cu gura închisă și comprimarea laterală a narinelor), care favorizează trecerea aerului din căile respiratorii în urechea medie, trompa Eustachio și în sinusuri, prin comunicările naturale. În mediul subacvatic, căile de comunicare cu exteriorul sunt blocate, echilibrarea presiunilor devenind imposibilă, ceea ce conduce la apariția barotraumci.

Presiunea hidrostatică va acționa asupra feței externe a timpanului și ea nu va putea fi echilibrată printr-o contrapresiune internă, datorită blocării trompei Eustachio. Proeminând în urechea medie, timpanul apasă asupra ciocanului, nicovalei și scăriței, provocând o creștere a presiunii endolimfei și congestia în urechea internă. Dacă presiunea crește, timpanul se rupe, se produc hemoragii în urechea medie, iar alterările din urechea internă evoluează către hipoacuzie și, prin repetarea accidentului, spre surditate. Este cazul pescuitorilor de perle și corali, care nu renunță la scufundări după ce suferă de otite sau rinofaringite.

Efectele biofizice constau, în esență, în faptul că, odată cu plonjarea subacvatică, gazele inerte (azot, heliu, hidrogen) existente în aer se dizolvă în sânge, în alte lichide din organism și în țesuturi, în funcție de presiunea lor parțială, conform legii Henry-Dalton. Presiunea gazelor dizolvate crește mai întâi rapid, apoi mai lent, tinzând spre saturație. Curba corespunzând acestei disoluții poate fi trasată experimental. Deși

reprezentarea într-o ecuație a fenomenului este dificilă, se consideră că dizolvarea (în cursul scufundării) și eliminarea gazelor (la revenirea la suprafață) nu este o funcție liniară de presiune, ci urmează o lege exponențială conform ecuației:  $\frac{P}{P_0} = 1 - 1^{-Kt}$ , unde  $P$  reprezintă tensiunea gazului dizolvat,  $P_0$  = presiunea gazului de deasupra lichidului,  $1$  = baza logaritmilor naturali,  $K$  = un coeficient care depinde de perioada de semisaturație a țesutului respectiv ( $K = \frac{\ln 2}{T}$ ). Fiecare țesut este caracterizat prin

perioada sa  $T$ , iar, după gradul de irigație sanguină, se pot distinge țesuturi „lente” și „rapide”. Este clar că viteza de creștere a presiunii și variațiile acesteia joacă un rol esențial pe plan fiziologic prin efectul disbarismului care se stabilește între diferite țesuturi. Fiecare țesut prezintă o curbă de saturare și una de eliminare, proprii pentru gazul inert luat în considerare, iar pentru întregul organism rezultă o curbă care reprezintă suma tuturor curbelor țesuturilor izolate. Fenomenele descrise au o importanță particulară, așa cum se va vedea, în practica compresiei (scufundării) și decompresiei.

Efectele biochimice ale presiunii sunt consecința creșterii presiunii parțiale a gazelor din amestecul respirator, fiecare gaz având în aceste condiții o acțiune toxică asupra organismului.

Paul Bert a descris pentru prima oară (1873) efectele toxice ale oxigenului respirat la presiuni parțiale superioare de 1,7 bari, corespunzând la o presiune ce se întâlnește la 7 m. Efectul Paul Bert, sau hiperoxia, se manifestă prin greață, transpirații, amețeli, ce pot degenera în convulsii, urmate de pierderea conștienței. Se presupune că  $O_2$  hiperbar acționează ca un toxic al sistemului nervos central, dar mecanismul de acțiune nu este clar. În expunerea prelungită la o atmosferă comprimată (mai multe zile) apare riscul toxicității cronice a oxigenului (efect Lorrain-Smith). Pentru evitarea sa, numeroase experimente au stabilit nivelul de toleranță la o presiune parțială de 0,60 bari. Altfel, plămânii suferă alterări, de la o iritație benignă, până la leziuni foarte grave.

Narcoza cu gaze inerte se constată la imersiile cu aer comprimat, fiind denumită „beția adâncurilor”, prin analogie cu intoxicația alcoolică acută. Simptomele sunt analoge cu cele din primele stadii ale anesteziei generale, iar, dacă presiunea crește în continuare, ele evoluează către pierderea conștienței. Pentru azot, primele tulburări apar la 4,2 atm, adică la 30 m adâncime.

Fenomenele sunt explicate prin acțiunea gazelor inerte la nivelul sistemului nervos central, dar, în realitate, mecanismele moleculare nu sunt limpezite.

Efectul narcotic al diferitelor gaze inerte variază astfel:  $He < H_2 < N_2 < Ar$ , de unde decurge utilizarea heliului în imersiile de peste 60 m.

În cazul  $CO_2$ , efectele toxice se exprimă diferit, în funcție de valoarea presiunii sale parțiale în aerul inspirat: până la o presiune de 0,02 bari (2% din aerul inspirat), are o acțiune stimulatorie: la o presiune de

0,05 bari, difuziunea sa spre alveole este împiedicată prin lipsa unui gradient alveolo-capilar, ceea ce conduce la o acumulare a  $\text{CO}_2$  în țesuturi, deci acidoză, cu menținerea stimulării simpatice; la 0,07 bari, predomină tonusul vagal inhibitor, exprimat prin deprimare cardio-respiratorie, vasodilatație, colaps. În practică, este importantă creșterea toxicității  $\text{CO}_2$  cu adâncimea; de aceea, el este exclus din amestecul respirator destinat imersiilor.

La presiuni importante, devine exprimabilă și acțiunea unor agenți poluanți aflați în cantități mici în atmosferă, precum: gazele de combustie și, îndeosebi, CO, hidrocarburile, uleiurile, care trebuie extrase din amestecurile de gaze utilizate în scufundări.

La mari adâncimi, apare un sindrom nervos particular, la originea sa fiind gazele inerte, care, în locul efectului narcotic menționat anterior, au o acțiune excitantă asupra neuronilor. Aceste tulburări se previn printr-un ritm de compresie lentă, ceea ce probează eficiența mecanismelor compensatorii ale organismului. Cercetări numeroase, pe nevertebrate sau vertebrate cu sânge rece (amfibieni, pești), au probat că fibrele musculare, fibrele nervoase și sinapsele sunt foarte puțin sensibile la efectele presiunii, când gazul de compresie rămâne biologic neutru, ca în cazul heliului. În principiu, trebuie să se depășească 100 m de presiune stimulată pentru a declanșa tulburări apreciabile. Totuși, omul, maimuța, pisica și rozătoarele prezintă tulburări nervoase certe de la 200—300 m profunzime, după compresia rapidă în amestec heliu-oxigen. Brauer și colab., în urma unui studiu comparativ, subliniază că sensibilitatea la presiune a unei structuri nervoase este cu atât mai mare, cu cât este mai complexă și, deci, superior situată în clasificarea vertebratelor. Implicit, aceasta înseamnă punerea în joc de neuroni mai numeroși, asociați în lanțuri și activități complexe. De aici ar rezulta ipoteza că tulburările celulare, inițial minore, sunt sumate în structura nervoasă. Ipoteza pare confirmată de grupul de cercetători din Marsilia, care, în scufundări efectuate la 300—1 000 m de către 20 de subiecți, a probat că reflexele monosinaptice nu erau alterate. Dimpotrivă, reflexele care implică o rețea locală de neuroni și, deci, de sinapse erau alterate. Avansându-se explicația, este posibil ca presiunea să altereze configurația externă a membranei și, deci, proprietățile macromoleculelor situate la acest nivel sau chiar stabilitatea organizării lipoproteice a membranei. Este posibil ca, prin aceeași presiune, să fie modificate structura apei sau hidratarea ionilor citoplasmatici, ceea ce înseamnă că limpezirea efectelor presiunii devine și o problemă de biofizică moleculară și celulară.

Efectelor enumerate foarte succint anterior, li se adaugă, în apă, și *deperdiția calorică*, consecință a frigului, împotriva căruia organismul are cele mai reduse posibilități de adaptare naturală. Dacă în aer un om dezbrăcat este în neutralitate termică la 28°C, în apa fără curenți sunt necesare 33°C, datorită căldurii specifice și conductibilității termice mari ale apei. Pierderea calorică depinde de temperatura apei și de curenți, iar, la adâncimi mari, temperatura apei este scăzută, indiferent de latitudine.

Organismul posedă o serie de mecanisme ce se opun deperdiției calorice, descrise în acest capitol în secțiunea referitoare la mecanismele adaptării termice. Limitele rezistenței omului în apă rece sunt restrânse: un înător suportă o temperatură a apei de 15°C, iar, pentru omul îmbrăcat, timpul de supraviețuire este de: 10 minute, în apă, la —3°C; 30 de minute — 1 h, la 0°C și 30 de minute — 3 h, în apă, la 5°C. În aceste condiții, consecutiv suprasolicitării mecanismelor termoreglării, apare starea de șoc, urmată de pierderea conștienței, hipotermie, congelare și moarte. Împiedicarea pierderii calorice de către organism reprezintă un obiectiv important în prelungirea lucrului în apă.

#### 21.6.4. PROBLEMELE ESENȚIALE ALE IMERSIEI

Prevenirea fenomenelor descrise anterior se impune în cazul pătrunderii subacvatice a omului, ca scafandru.

Problema principală constă în *realizarea respirației subacvatice*, pentru rezolvarea căreia s-au propus mai multe soluții, dintre care două s-au impus în practică, prima aplicabilă în cazul scafandrului greu, iar cea de-a doua în cazul scafandrului autonom, sau ușor. Inițial, s-a imaginat, pentru scafandrul greu, un tub rigid cu unul din capete situat deasupra apei, soluție inoperantă, deoarece de la o adâncime de 2 m respirația devine imposibilă. Dacă însă prin tub se trimite de la suprafață aer pompat la o presiune egală cu cea hidrostatică la adâncimea de staționare, prin dispariția diferenței de presiune respirația devine din nou posibilă. Practic, instalația de presurizare a aerului se află în ambarcațiunea de la suprafață, iar aerul este trimis printr-un tub în casca scafandrului. Aerul expirat se elimină în apă printr-o supapă unidirecțională, cu care este prevăzută casca. Prin acest sistem, scafandrul conservă gura, nasul și ochii liberi în interiorul căștii rigide; el vorbește și respiră normal. Există și sisteme neautonome cu circuit semiînchis, în care gazele expirate nu sunt complet eliminate la exterior, trecând într-un rezervor suplu, unde sunt regenerate (debarasate de  $\text{CO}_2$ ), apoi reinspirate. Se reduce, astfel, consumul de gaze.

Scafandrii autonomi sunt înzestrați cu diferite tipuri de aparate pentru respirația subacvatică. Rezerva de aer sub presiune este conținută în butelii pe care acvanautul le transportă cu sine. Autonomia depinde de mărimea rezervorului, dar și de adâncime și de subiectul utilizator. Un sistem celebru cu circuit deschis este cel imaginat de Cousteau și Gagnon, prin care se debitează aer numai în inspir și care prezintă avantajul menținerii în permanență a căilor respiratorii în echilibru baric cu mediul înconjurător. Sistemele cu circuit semiînchis conțin un amestec sintetic fie de  $\text{O}_2$ — $\text{N}_2$  sau de  $\text{O}_2$ —He, al cărui conținut în oxigen este determinat în funcție de profunzimea la care se lucrează; amestecul ajunge într-un sac suplu, care stabilește echilibrul de presiune între plămâni și apă. În cazul circuitelor închise, două butelii de gaz ( $\text{O}_2$  și un gaz neutru,  $\text{N}_2$  sau He) furnizează într-un sac suplu un amestec al cărui conținut în  $\text{O}_2$  este controlat automat în toate fazele plonjării. Instrumentul

de control al  $O_2$  (captor) este conectat cu un servo-amplificator, ce comandă închiderea sau deschiderea unui jgilor, aducând într-un timp foarte scurt presiunea parțială la valoarea sa stabilită în prealabil. În toate aparatele cu circuit semiînchis și închis, gazele expirate sunt reciclate și debarasate de  $CO_2$  printr-un cartuș depurator. Aparatul cu circuit închis este cel mai performant, asigurând un maximum de autonomie, teoretic până la 500—600 m adâncime.

În ceea ce privește *compoziția amestecului respirator* de gaze utilizat, aerul este contraindicat, deoarece, prin creșterea importantă a densității sale la adâncimi, mărește lucrul ventilator. Se preferă amestecuri respiratorii sintetice conținând heliu, deoarece ele își măresc mai puțin densitatea. Heliul servește la menținerea normoxiei; astfel, cu creșterea adâncimii, proporția  $O_2$  trebuie să scadă pentru menținerea presiunii sale parțiale inițiale. Folosirea amestecurilor conținând heliu, în special heliu și oxigen („heliox“), previne și pericolul narcozei de adâncime, deoarece He prezintă cea mai mică putere narcotică dintre toate gazele rare.

*Frigul* constituie un handicap sever pentru scafandru, îndeosebi când acesta efectuează un efort de durată. Până în prezent au fost adoptate în scopul protecției termice două soluții: (a) utilizarea unui costum din lână, izolat de apă printr-un alt costum etanș, aerul din încălțăminte contribuind la menținerea temperaturii; (b) ajustarea pe corpul scafandrului a unui costum suplă de neopren, de 4—6 mm grosime; acest costum nu este etanș, dar pelicula de apă filtrată ajunge rapid la temperatura corpului, iar grosimea neoprenului asigură izolarea termică.

În plonjarea profundă cele două soluții nu mai sunt operante, deoarece heliul, gaz conductor, nu are puterea izolantă a aerului, în cazul primului tip de costum, iar neoprenul este comprimat sub influența presiunii, protecția sa termică devenind astfel nulă.

Această problemă crucială este tratată în prezent în două maniere diferite: (a) utilizarea unui prim strat de îmbrăcăminte încălzită cu o rețea de rezistențe electrice; (b) izolarea scafandrului într-o „pungă“ de apă caldă, cu un înveliș extern rezistent și un înveliș intern din cauciuc, care se mulează pe corp; apa caldă este introdusă între cele două învelișuri.

O eroare, prevenită doar recent, constă în considerarea exclusivă a deperdițiilor calorice de la nivelul epidermei. În realitate, există importante pierderi prin ciclul respirator, proporționale cu presiunea amestecului respirator și accentuate de marea conductibilitate termică a heliului prezent în amestec. De aceea, în afară de încălzirea corpului scafandrului este necesară și reîncălzirea amestecului gazos pe care acesta îl inspiră.

Dacă vocea umană în aer comprimat se modifică puțin, ea se deformează profund în cazul vorbirii în amestecul gazos oxigen-heliu. Fenomenul se explică prin decalarea în aerul artificial a frecvențelor și amplitudinilor relative ale vocii umane, determinată de creșterea densității mediului aeric și de viteza sunetului în heliu. Or, incapacitatea de comunicare a scafandrului reprezintă un handicap serios, atât în randamentul

de lucru, cât și în securitatea sa. De aceea, se utilizează în prezent dispozitive de corectare a vocii, cu o eficiență satisfăcătoare.

În sfârșit, un aspect fundamental al pătrunderii subacvatice a omului este ritmul optim al plonjării. Dacă ne referim la timpul necesar pentru saturarea cu heliu a diferitelor țesuturi din organism, acesta este scurt, ținând seama de efectele de distribuire a circulației sanguine. Presiunea provoacă însă, în scurt timp, o serie de tulburări moleculare și celulare. Prin mecanisme homeostazice de compensare, activitatea celulară tinde să se mențină, dar această adaptare necesită un oarecare interval de timp. Când compresia este rapidă, dezordinea domină procesul compensator. O serie de experimente au permis stabilirea unor scheme optime pentru compresia lentă, determinând eliminarea accidentelor și diminuarea tulburărilor la scafandri.

#### 21.6.5. PROBLEMA DECOMPRESIEI

Când plonjorul urcă spre suprafață, presiunea hidrostatică care se exercită asupra organismului diminuează și, concomitent, se reduc presiunea gazului respirat și tensiunea gazelor dizolvate în sânge. Tensiunea gazelor dizolvate în țesuturi tinde, de asemenea, să diminueze, dar acest proces se produce cu o întârziere variabilă, funcție de tipul țesutului. La un moment dat, tensiunea gazelor dizolvate în țesuturi devine superioară celei a gazelor dizolvate în sânge. Aceasta este starea de supra-saturație, iar fiecare țesut are un anumit coeficient de supra-saturație critică. Dacă urcarea spre suprafață este prea rapidă, echilibrul instabil al gazelor în stare de supra-saturație este rupt și apar bule de gaz, care produc tulburări cunoscute sub numele de „boala de decompresie“. Accidentele sunt deosebit de periculoase și, netratate, evoluează către artrite, paralizii definitive sau deces. Circa 60% din accidente au o expresie neurologică, prin localizarea embolilor gazoși, constituiți de bule, la nivelul arterelor măduvei spinării, ca urmare a unei particularități de vascularizație de la acest nivel. Singurul tratament eficient al bolii de decompresie este introducerea accidentatului în barocameră, recompresia sa pentru redizolvarea bulelor de gaz și, apoi, decompresia lentă, conform unor tabele terapeutice de decompresie.

Dacă viteza de revenire la suprafață este suficient de lentă, gazele dizolvate în țesuturi trec în sânge, care le drenează în plămâni, unde ele se elimină. Decompresia lentă se obține fie prin scăderea continuă a presiunii (urcare continuă), liniar sau exponențial (decompresie computerizată), fie prin scăderea discontinuă a presiunii sau urcarea în trepte. Ultima metodă se folosește cel mai frecvent. Au fost calculate tabele de decompresie pentru aer și amestecurile respiratorii, în care sunt înscrise timpurile de decompresie pentru fiecare treaptă. Scafandru memorează timpurile și adâncimile palierelor de decompresie, în funcție de adâncimea și timpul de lucru, urmând ca, la revenirea spre suprafață, să respecte cu rigoare toți timpurile de decompresie.

În ultimii ani, s-a abordat studiul efectelor stresului gravitațional la nivel celular, în mod particular răspunsul de la nivel renal. Conse-



cutiv creșterii artificiale a forței gravitaționale, s-a demonstrat clar descreșterea excreției renale de sodiu și apă. Simultan, s-a observat la nivelul plasmei creșterea nivelurilor arginin-vasopresinei, activității reninei, aldosteronului, norepinefrinei și scăderea concentrației de peptid atrial natriuretic. Dimpotrivă, în condițiile scăderii stresului gravitațional, excreția renală de sodiu și apă crește cu 100—400%, iar concentrațiile moleculelor menționate anterior variază în sens invers. Au fost propuse câteva modele experimentale care pot furniza date utile în investigarea fiziologiei și fiziopatologiei reglării volumului celular.

#### 21.6.6. ALTERNATIVE ȘI METODE DE INTERVENȚIE SUBMARINĂ

În esență, se practică trei forme de intervenție submarină: plonjarea ușoară, plonjarea cu turelă și plonjarea la saturație.

*Plonjarea ușoară* se face prin coborârea scafandrului cu propriile mijloace. Aparatul respirator este autonom sau aerul poate proveni de la suprafață printr-un cordon. Palierii de decompresie, la revenire, se efectuează direct în apă. Metoda este simplă și rapidă, iar limitele de scufundare permise se situează la 60—70 m, când se utilizează aer, și la 100 m, în cazul amestecului oxigen-heliu.

*Plonjarea cu turelă* este tipul caracteristic al intervenției submarine moderne. Plonjorul nu mai coboară prin mijloace proprii și utilizează o turelă cu ascensor, sau bază de repaus pe fundul apei, în timpul lucrului. Pătrunderea în turelă se face la presiune atmosferică, iar, când imersia s-a terminat, scafandrii presurizează interiorul turelei până la echilibrul hidrostatic cu exteriorul. Prin deschiderea unui panou ei ies din incintă și, după terminarea lucrului, revin. Când imersia este scurtă, turela poate fi utilizată pentru decompresie. Cel mai frecvent însă, se preferă revenirea la suprafață în turelă și apoi utilizarea unui cheson de decompresie. Metoda este utilă până la adâncimi de 150—180 m.

*Plonjarea la saturație* devine utilă la adâncimi de peste 60—70 m, când se lucrează un timp îndelungat în apă. Cel mai frecvent se coboară într-un cheson de suprafață, presurizat la presiunea adâncimii atinse. Se poate rămâne, astfel, zile sau săptămâni, în cheson existând condiții de relativ confort (dormit, hrană, lectură, muzică, televiziune). Pentru comunicarea cu suprafața se utilizează turela. O extindere a acestui sistem este locuința imersată, sau „casa sub mare”, care reprezintă o autentică locuință submarină, angajând o importantă și costisitoare infrastructură.

Determinată de motive economice și științifice, explorarea submarină are toate șansele să se extindă. De aceea, studiul adaptării organismului uman la viața și lucrul subacvatic este de actualitate, iar deocamdată se cunosc bine mai ales elementele legate de practica imersiei (compresiei) și a revenirii la suprafață (decompresiei). Rămân încă de cercetat modificările de la nivel celular produse de presiunile mari; datele obținute astfel vor oferi noi deschideri în cucerirea hidrospațiului, comparată, uneori, ca anvergură și importanță, cu cea a cosmosului.

### 21.7. ELEMENTE DE FIZIOLOGIE A EFORTULUI

Deși o mare parte din reacțiile neuro-endocrine produse de efort, ca factor de menținere și consolidare a sănătății, au fost menționate la capitolele consacrate diverselor funcții ale organismului, ele vor fi succint reluate, pentru a oferi o idee de ansamblu asupra principalelor adaptări somato-vegetative și metabolice produse de solicitările fizice sau psihice de diferite tipuri și grade. Acestea reprezintă variații de la starea de repaus, ca termen de referință a normalității. Cu mici excepții, atât funcțiile, cât și constantele biologice ale organismului variază în efort în limite destul de largi, fără a depăși granițele normalului. Asemenea variații adaptative se întâlnesc mai ales în cazul efortului fizic de performanță. Acesta determină reacții neuro-umorale de adaptare din partea întregului organism, începând cu sistemul nervos somatic, coordonator al motricității voluntare, și sfârșind cu funcțiile vegetative (cardio-vasculară, respiratorie) și endocrino-metabolice, indispensabile asigurării substratului energetic al contracției musculare.

La rândul lor, suprasolicitățile psiho-emoționale se însoțesc de reacții somato-vegetative de diferite grade, reprezentate de fenomene de încordare sau de presiune neuro-psihică, de predominanță simpatică (tahicardie, vasoconstricție, paloare, transpirații) sau parasimpatică (spasme intestinale, defecație, micțiune, aritmie sau chiar stop cardiac), întregite sau induse de descărcări hormonale multiple (adrenalină, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, gonadali etc.). Intensitatea și durata acestor reacții condiționează performanțele fizice sau psihice, dependente, la rândul lor, de tipul de efort, rezervele energetice și rezistența organismului dobândită prin antrenament și experiență anterioară.

#### 21.7.1. PARTICULARITĂȚI ALE CONTRACTILITĂȚII MUSCULARE ÎN EFORT

Contracțiile musculare generatoare de efort fizic dau naștere unei forțe realizate cu consum de energie, care este în funcție de volumul masei musculare active, de intensitatea forței dezvoltate și de durata contracției rezultate. Cu cât musculatura scheletică va fi mai dezvoltată, cu atât și forța contractilă a acesteia va fi mai mare.

Forța contractilă maximă variază între 2,5 și 3,5 kg pe cm<sup>3</sup> de masă musculară. Lucrul mecanic rezultat din contracția întregii musculaturii striate poate atinge, la un atlet antrenat, până la 7 000 de kilogrammetri pe minut (kg·m/min), în primele 10—15 secunde de efort. Randamentul contracțiilor scade în minutul următor, la aproximativ 4 000 kg·m/min, pentru ca, după jumătate de oră de efort, să se reducă până la 1 500—1 700 kg·m/min, odată cu epuizarea rezervelor energetice.

Forța musculară de fixare este cu 40% mai mare decât cea de contracție.

Intensitatea și durata efortului depind în ambele cazuri de predominanța fibrelor musculare albe, cu contracție rapidă, sau roșii, cu con-



tracție lentă, precum și de rezervele de glicogen și acizi grași ale musculaturii scheletice. Cele două tipuri de fibre striate diferă atât din punct de vedere metabolic, cât și funcțional.

Astfel, fibrele contractile rapide dispun de un echipament enzimatic glicolitic predominant anaerob, de 2—3 ori mai activ decât al fibrelor musculare cu contracție lentă, ce asigură eliberarea promptă a energiei de contracție. La rândul lor, fibrele cu contracție lentă, conținând mai multă mioglobină și mitocondrii, prezintă un metabolism energetic predominant aerob.

Datorită acestor particularități, fibrele musculare cu contracție rapidă eliberează mari cantități de energie contractilă pentru perioade scurte de timp, iar fibrele cu contracție lentă asigură activitatea contractilă de lungă durată. La rândul său, fatigabilitatea este mult mai mare la primele decât la ultimele. Majoritatea mușchilor sunt de tip mixt. Rezistența la efort depinde însă nu numai de durata și intensitatea aceluia, ci și de tipul efortului prestat.

### 21.7.2. TIPURI DE EFORT FIZIC

Efortul fizic poate fi dinamic sau static, după cum forța contractilă dezvoltată produce sau nu mișcare, deplasare sau altă formă de lucru mecanic.

Când forța dezvoltată de contracția musculară determină deplasarea punctului său de aplicare, provocând actul motor de mișcare, suntem în prezența unui efort dinamic, denumit și izotonic, întrucât are la bază scurtarea fibrelor musculare. Lucrul mecanic rezultat se realizează în acest caz cu participarea predominantă a metabolismului energetic aerob.

Când forța musculară dezvoltată de contracție nu produce deplasare sau mișcare, fie din cauza incapacității de mobilizare a sarcinii, fie că aceasta este anulată de o forță antagonistă echivalentă, este vorba de activitatea musculară statică. Efortul static, neînsoțindu-se de modificări importante ale formei și lungimii mușchiului, generatoare de lucru mecanic, se mai numește și izometric, sau rezistiv. Spre deosebire de efortul dinamic, în care energia contractilă este furnizată de metabolizarea aerobă atât a glucidelor, cât și a lipidelor cu consum de oxigen, energia necesară realizării efortului static este asigurată de glicoliza anaerobă.

Reacțiile adaptative cardio-vasculare și respiratorii diferă, de asemenea, în cele două tipuri de efort, fiind mai atenuate în cazul efortului static, decât al celui dinamic (fig. 597).

În efortul static intens, circulația sângelui în mușchii contractați fiind redusă sau oprită de blocajul cuștii toracice în inspir, contracția musculară nu poate fi menținută mult timp. Ea este urmată de creșterea fluxului sanguin local, a întoarcerii venoase, a debitului cardiac și a ventilației pulmonare, în vederea îndepărtării cataboliților acizi rezultați din metabolismul anaerob muscular. În comparație cu efortul static, atât cheltuielile energetice, cât și reacțiile adaptative organo-vegetative și endocrino-metabolice din efortul dinamic sunt mult mai intense.

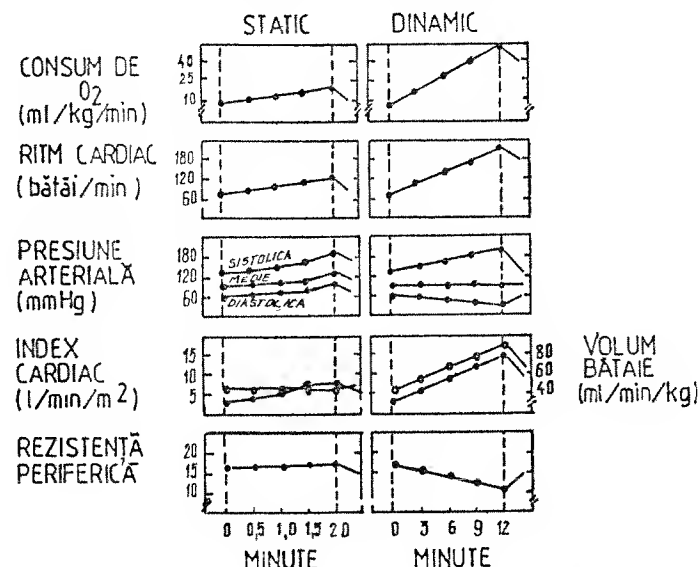


Fig. 597. Efectele cardio-vasculare ale efortului acut static și dinamic.

### 21.7.3. CHELTUIELILE ENERGETICE ÎN EFORT

Intensitatea cheltuielilor energetice în efort poate fi apreciată în funcție de consumul de oxigen raportat la unitatea de timp.

Înmulțind volumul de oxigen consumat cu echivalentul caloric al acestuia, a cărui valoare medie este de 4,8, se obține cheltuiala de energie, exprimată în calorii. Aceasta variază în funcție de tipul și intensitatea efortului. În efortul fizic moderat, de pildă, cheltuielile energetice ale unui adult de 70 kg depășesc de 2—3 ori valorile de repaus. Consumul de  $O_2$  crește de la 250 ml/min până la 750—800 ml/min (5 kcal/min), realizând, în 8 ore de lucru, cheltuieli energetice de 1 900—2 200 kcal. Împreună cu cele 500 kcal din timpul somnului și 1 200 din afara efortului, cheltuielile energetice zilnice din efortul fizic moderat pot atinge 3 800 kcal.

În efortul greu al muncitorilor manuali, cheltuielile energetice sunt de 5—8 ori mai mari decât cele din repaus, iar consumul de  $O_2$  variază între 1 și 2 litri pe minut (până la 9 kcal/min). În cele 8 ore de lucru ale adultului de 70 kg, se ajunge la un necesar energetic de aproximativ 4 200 kcal, însumând până la 6 000 kcal în 24 de ore. În condițiile efortului maximal al sportivilor de performanță, cheltuielile energetice pot fi și mai mari, ducând în caz de suprasolicitare la epuizarea rezervelor

de hidrocarbonate, urmată de hipoglicemie, hipertermie, acumularea de cataboliți acizi și insuficiență circulatorie, fenomene anormale ce impun întreruperea efortului respectiv.

#### 21.7.4. SURSE ENERGETICE ÎN EFORT

Bazele electro-chimice și moleculare ale contracției musculare au fost prezentate deja la capitolul de fiziologie a aparatului locomotor.

Principala sursă de energie pentru contracția musculară este ATP. Legăturile macroergice ale ultimilor doi radicali fosfat ai acestuia sunt înalt energetice. Îndepărtarea fiecăruia dintre aceștia se soldează cu eliberarea a 11 000 de calorii (11 kcal) disponibile pentru contracția musculară. Din păcate, cantitatea de ATP prezentă în mușchi asigură energia de contracție maximală numai pentru 5—6 s, chiar și la sportivi bine antrenați. De aceea, este necesar ca ATP să se formeze continuu, printr-una din cele trei căi metabolice responsabile de refacerea sa la nivel muscular. Aceste căi sunt reprezentate de: sistemul fosfagen, sistemul anaerob glicogen-acid lactic și sistemul aerob de degradare a glucozei, acizilor grași și unor aminoacizi (fig. 598).

**Sistemul energetic fosfagen** este reprezentat de ATP și fosfocreatină. ATP reprezintă sursa energetică de bază, a cărei descompunere în ADP și apoi în AMP pune în libertate mari cantități de energie indispensabile contracției musculare. Degradarea ATP și eliberarea energiei stocate în legăturile macroergice ale acestuia se realizează sub influența ATPazei miozinice. În afara contracției musculare, consumul de ATP este minim. Acesta crește de cel puțin 150 de ori în timpul contracțiilor maxime, ducând la defosforilarea și epuizarea în câteva secunde a ATP muscular disponibil, evaluat la aproximativ 4 mM. ADP rezultat este rapid refosforilat pe mai multe căi.

Prima cale de refacere a ATP este reprezentată de **fosfocreatină**, al cărei radical fosfat stochează aproximativ 13 000 de calorii (13 kcal) per mol. Cum conținutul în fosfocreatină al mușculaturii striate este de 3—5 ori mai mare decât în ATP, în momentul când acesta începe a fi consumat se produce scindarea promptă a fosfocreatinei de către creatin kinază și transferul radicalului său fosfat la ADP, în vederea formării de ATP.

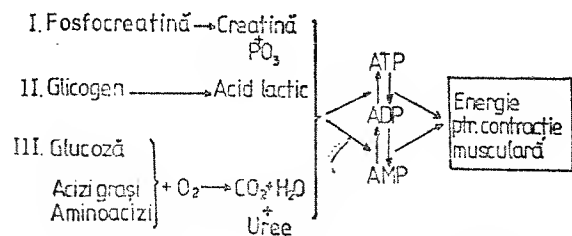


Fig. 598. Sistemele energetice ale contracției musculare.

Fenomene inverse de sinteză a fosfocreatinei au loc în prezența excesului de ATP cu ajutorul unei transfosforilaze specifice.

Această relație reversibilă dintre fosfocreatină și ATP face din prima principalul depozitar de energie, iar din ATP, o adevărată monedă energetică. Cuplul ATP-fosfocreatină, comportându-se ca un veritabil sistem energetic tampon în stare de echilibru, asigură concentrația relativ constantă a ATP muscular pentru perioade scurte de efort maximal (10—15 secunde).

**Sistemul glicogen-acid lactic** asigură energia derivată din glicoliza anaerobă. Glucoza fiind principalul nutriment utilizat ca sursă energetică fără participarea oxigenului, degradarea sa glicolitică până la stadiul de acid piruvic determină formarea a 2 molecule de ATP pentru fiecare mol de glucoză consumată. Când glucoza provine din depolimerizarea glicogenului, randamentul energetic al glicolizei anaerobe este de 3 molecule de ATP. Diferența de o moleculă de ATP se datorește faptului că în timp ce glucoza, ca atare, consumă o moleculă de ATP pentru fosforilare înainte de a suferi degradarea glicolitică anaerobă, cea rezultată din depolimerizarea glicogenului intră în glicoliză sub formă deja fosforilată. De aceea, cea mai bună sursă de energie în condiții anaerobe este glicogenul celular. Acidul piruvic rezultat este convertit în lipsa oxigenului în acid lactic, care difuzează din celulele musculare în lichidul interstițial și sânge, contribuind la acidifierea acestora și la apariția fenomenului de oboseală.

În general, sistemul glicogen-acid lactic realizează sinteza ATP de 2,5 ori mai repede decât mecanismul oxidativ mitocondrial.

El servește ca sursă rapidă de energie, asigurând necesarul energetic pentru 30—40 s de activitate musculară maximală.

**Sistemul aerob** realizează degradarea glucozei, a acizilor grași și a unor aminoacizi la nivel mitocondrial, cu participarea obligatorie a oxigenului. Intrate prin intermediul acidului piruvic și acetil coenzimei A în ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs), cele trei surse energetice suferă procese de dehidrogenare și decarboxilare succesivă, în vederea eliberării energiei lor potențiale și depunerii sale în legăturile macroergice ale ATP. În prezența oxigenului, au loc reacții de oxidare a atomilor de hidrogen, întregite de degajarea unor mari cantități de energie, care sunt folosite la conversia AMP și ADP în ATP. Procesul simultan de fosforilare oxidativă asigură formarea a 3 molecule de ATP pentru fiecare atom de oxigen activat la nivelul lanțului transportor de electroni al glicolizei aerobe. Degradarea aerobă a glucozei în ciclul acizilor tricarboxilici generează 36 de molecule de ATP, pentru fiecare mol de glucoză utilizată la nivel celular. În condițiile unui aport nutritiv corespunzător, sistemul aerob asigură energia necesară efectuării eforturilor de lungă durată. Randamentul reacțiilor oxido-reductoare aerobe, exprimat în ATP rezultat, este însă mai mic decât al celorlalte două căi energetice. Spre deosebire de sistemul fosfagen, care generează 4 M de

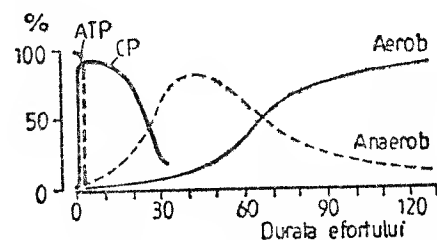


Fig. 599. Contribuția ATP, creatin fosfatului (CP), glicolizei anaerobe și aeriobe la asigurarea energiei de contracție.

satisfac necesitățile energetice de scurtă durată, cum sunt: alergarea de 100 de metri, saltul, ridicarea greutății etc. În general, cele trei sisteme furnizoare de energie contractilă își întregesc aportul energogen, contribuind simultan sau succesiv la acoperirea necesităților energetice variabile ale contractilității musculare în efort (fig. 599).

Refacerea potențialului energetic al sistemului aerob se realizează în două faze, una de durată scurtă și alta de lungă durată. Faza de scurtă durată a refacerii este de aproximativ 1 oră și depinde de datoria de oxigen contractată în timpul efortului. Aceasta este cantitatea suplimentară de oxigen care trebuie introdusă în organism după terminarea efortului, în vederea restabilirii echilibrului metabolic și funcționale de repaus. Plata datoriei de oxigen se face în două etape: alactacidă, cu durată de 2—3 minute, și lactacidă, cu evoluție lentă, de cel puțin o oră. În timp ce datoria alactacidă este de 3,5 l O<sub>2</sub>, cea lactacidă are o valoare de peste 8 l O<sub>2</sub> (fig. 600).

La rândul său, refacerea de lungă durată privește restabilirea stocului de glicogen muscular. Ca principală sursă energetică, glicogenul face oficiul de substrat atât în glicoliza anaerobă, cât și în cea aerobă. Refacerea sa durează ore sau zile, în funcție de aportul de glucide sau lipide alimentare, fiind mai rapidă în cazul unui regim bogat în hidrocarbonate.

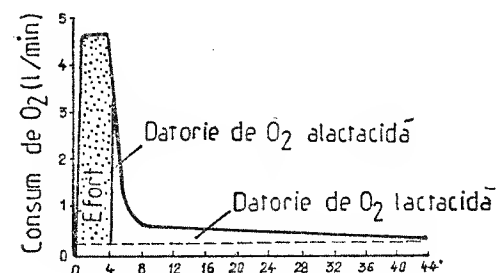


Fig. 600. Plata datoriei de O<sub>2</sub>.

ATP/min, sau de glicoliza anaerobă, din care rezultă 2,5 M de ATP/min, sistemul aerob degajă doar 1 M de ATP/min. În schimb, durata reacțiilor energogene aerobe este nelimitată în prezența unor cantități adecvate de substrat și oxigen. Ele asigură substratul energetic al eforturilor prelungite (probe sportive de 2 000, 5 000, 10 000 de metri, maraton etc.), în timp ce sistemele fosfagen și glicolitic anaerob satisfac

Factorii care condiționează capacitatea de efort și refacere a potențialului energetic la nivelul musculaturii în stare de hiperactivitate sunt, în linii mari, următorii:

- funcția cardio-pulmonară de preluare și transport al gazelor sanguine (debit respirator, debit cardiac, difuziune, fixare și transport sanguin etc.);
- factorii neuro-umorali de activare a circulației generale și regionale;
- rezervele energetice și metabolizarea lor aerobă și anaerobă;
- tipul, intensitatea și durata efortului;
- factorii ambientali (temperatură, umiditate, lumină, zgomot, hipo- sau hiperbarism etc.);
- reacțiile neuro-endocrino-metabolice de adaptare sau dezadaptare (antrenament, sedentarism, aclimatizare, oboseală etc.).

#### 21.7.5. REACȚII FIZIOLOGICE ÎN EFORT

Reacțiile adaptative ale organismului la efort depind atât de tipul, intensitatea și durata acestuia, cât și de sex, vârstă, ambianță și gradul de antrenament.

Ele sunt dominate de răspunsuri cardio-respiratorii și neuro-endocrino-metabolice de diferite grade, în vederea satisfacerii necesităților energetice ale musculaturii în stare de activitate, îndepărtării produșilor toxici de metabolism celular și disipării căldurii degajate în timpul activității contractile.

**Reacții cardio-vasculare.** Deoarece rezervele celulare de oxigen satisfac necesitățile de efort numai câteva secunde, una din primele reacții o constituie creșterea fluxului sanguin la nivelul musculaturii în stare de activitate. Fenomenul se datorește atât vasodilatației locale, produsă de hipoxie, potasiu și hidrogen-ioni, cât și descărcărilor simpatice centrale, care pot chiar anticipa începerea efortului. Ca urmare a rezistenței reduse la flux și a activității contractile a mușchilor, rezultă activarea întoarcerii venoase din patul muscular activ, urmată de creșterea umplerii diastolice, forței de contracție a inimii și volumului-bătăie. Pe de altă parte, descărcările adreno-simpatice, dublate de scăderea tonusului parasimpatic stimulează contractilitatea și frecvența cardiacă, contribuind la creșterea debitului cardiac de la 5—6 l/min, până la 30 l/min. De remarcat că acesta crește în timpul efortului mai mult pe seama frecvenței cardiace la neantrenați și a volumului-bătăie la sportivii bine antrenați. În timp ce volumul-bătăie al neantrenaților crește doar cu 50% (de la 70—75, la 105 ml), ritmul cardiac prezintă creșteri de până la 250% (de la 75, până la 185 de bătăi/minut).

La sportivii de performanță, din contră, se constată valori mai mari cu 40—50% ale volumului-bătăie de repaus și dublarea acestuia în timpul efortului maximal, însoțită de creșteri moderate ale ritmului cardiac. Acesta prezintă valori mai mici în repaus la sportivii bine antrenați. La

rândul său, mușchiul cardiac apare hipertrofiat și cu o densitate mai mare a mitocondriilor, favorizând extracția oxigenului și mărirea cu aproximativ 40% a cavităților inimii.

Paralel cu creșterea volumului-bătăie, urmată de cea a debitului cardiac, fenomenele de predominanță simpatico-adrenergică determină vasoconstricție în teritoriul splanhnic, succedată de comutarea masei sanguine circulante spre musculatura în stare de activitate. Tendința la creștere a presiunii arteriale în timpul efortului fizic contribuie la distensia și reducerea rezistenței vaselor din mușchii în stare de activitate și la potențarea vasodilatației metabolice de la nivelul acestora. Datorită factorilor locali și generali de activare a circulației, fluxul sanguin muscular poate crește de 15—25 de ori în efortul dinamic maximal la sportivi bine antrenați. În timpul contracției puternice și continue, fluxul sanguin local poate, din contră, scădea, ducând la instalarea stării de oboseală, ca urmare a deficitului de oxigen și nutrimente.

**Reacții respiratorii.** Intensificarea metabolismului energetic determină reacții adaptative respiratorii cuplate cu cele cardio-vasculare, în vederea asigurării aportului de oxigen și eliminării de  $\text{CO}_2$ . Acestea constau în creșterea rapidă a ventilației pulmonare și a debitului respirator, pe seama intensificării frecvenței și amplitudinii respirației.

Frecvența respirațiilor crește de la 12—16/min, până la 30—40/min în efortul moderat, iar volumul respirator curent de 500 ml în repaus poate atinge 1,5—2,3 l în efortul maximal. Ca urmare a intensificării frecvenței respiratorii și a volumului curent, debitul respirator crește de la 5—6 l, la 20—30 l/min, în funcție atât de tipul și intensitatea efortului, cât și de gradul antrenamentului. Pentru perioade scurte de timp, debitul respirator poate ajunge până la valori maxime de 110—120 l/min la sportivi de performanță. În schimb, capacitatea vitală prezintă creșteri modeste doar în efortul intens, pe seama volumului curent mărit (fig. 601). Capacitatea funcțională reziduală crește, de asemenea, datorită valorilor mai mari ale volumului rezidual.

Creșterea capacității funcționale reziduale asigură reducerea fluctuațiilor presiunii parțiale alveolare a  $\text{CO}_2$  și aportul corespunzător de  $\text{O}_2$  la nivelul suprafeței de schimb capilar.

În general, frecvența respirației crește mai rapid decât volumul ventilator.

Solicitările fizice crescând intensifică travaliul respirator al diafragmului și mușchilor inspiratori, în general, asigurând depășirea rezistențelor statice și dinamice la flux, provocate de accentuarea turbulenței aerului. Intensificarea exagerată a ventilației în eforturile intense la neantrenați este însă neeconomică, din cauza vehiculării aerului în spațiul mort al căilor respiratorii.

Hiperpneea de efort se realizează prin mecanisme neuro-reflexe plicate de la nivelul proprioceptorilor musculari intra- și extrafusali și integrite de stimulii chimici reprezentați de creșterea  $\text{CO}_2$ , a acidului lactic și  $\text{H}^+$  în sânge și lichidul cefalorahidian.

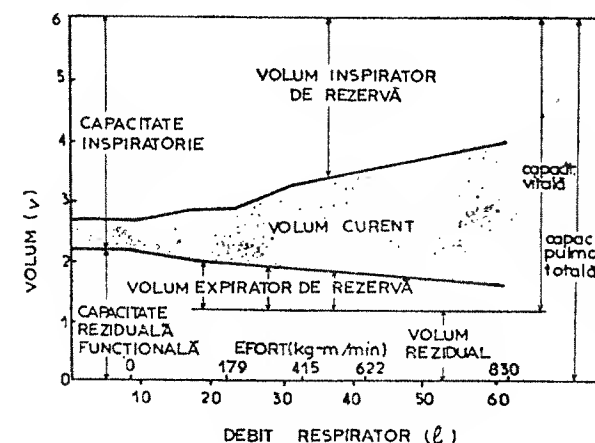


Fig. 601. Influența intensității efortului asupra volumului curent.

Adaptarea la hipoxia de efort prin hiperpnee se traduce prin răspunsuri ventilatorii și sanguine mai reduse la cei antrenați decât la neantrenați.

Acoperirea necesităților de oxigenare a țesuturilor se realizează în efort pe trei căi cuplate:

— schimbul alveolo-capilar, asigurat prin difuziunea crescută de 4—6 ori a oxigenului;

— transportul mai rapid al oxigenului din capilarele pulmonare spre țesuturile beneficiare;

— eliberarea intensificată a oxigenului la nivel tisular, ca urmare a favorizării procesului de disociere a oxihemoglobinei de către  $\text{O}_2$  tisular scăzut și  $\text{CO}_2$  crescut (efectul Bohr).

Prin antrenament fizic gradat și susținut, respirația devine mai eficientă, atât din punct de vedere al schimburilor gazoase, cât și al utilizării oxigenului la nivel tisular.

Debitul respirator adecvat efectuării unui anumit efort crește mai ales pe seama volumului curent, care poate atinge 40—60% din capacitatea vitală, ca urmare a solicitării intense a mușchilor inspiratori (diafragm, intercostali etc.) și a creșterii complianței toracelui și plămânilor.

La îmbunătățirea mecanicii respiratorii se adaugă creșterea saturației în oxigen a sângelui arterial, pe de o parte, și a rezistenței la apnee și hipoxie, pe de altă parte.

Datorită acestor mecanisme, funcția respiratorie nu reprezintă un factor limitant în efort decât în cazuri extreme de depășire a limitelor sale maxime sau în condiții de hipoxie (altitudine, hiperbarism, medii

hipoxice, boli cardio-pulmonare etc.). Mai important, din acest punct de vedere, este debitul cardiac, al cărui rol limitativ a fost menționat deja.

**Reacții neuro-endocrine.** Componenta neuro-endocrină deține locul principal atât în producerea actului comportamental motor, cât și în realizarea reacțiilor vegetative și endocrine. În timp ce postura și mișcările coordonate active sunt sub controlul cortexului motor precentral, al căii piramidale, cerebelului și formațiunilor subcorticeale ale sistemului extrapiramidal, reacțiile de integrare, activare și adaptare metabolică din efortul fizic sunt realizate pe cale neuro-endocrină, cu participare simpatico-adrenală, pe de o parte, și hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală, pe de altă parte.

**Sistemul simpatico-adrenal.** Ca sistem ergotrop de alarmă și răspuns nespecific la solicitările stresante de diferite cauze, prezintă reacții diferențiate în funcție de tipul și intensitatea efortului, condițiile ambientale și gradul antrenamentului. În general, fenomenele de predominanță simpatică pot fi apreciate în funcție de concentrația sanguină sau de eliminarea urinară a catecolaminelor și/sau a acidului vanilmandelic (AVM), ca principal produs de inactivare a acestora, fiind de 2—6 ori mai intense la subiecții neantrenați. Descărcările simpatico-adrenergice sunt mai reduse la antrenați, iar normalizarea se realizează mai rapid, datorită contrareglării vagale mai eficiente.

La rândul său, eliberarea catecolaminelor apare diferențiată în funcție de tipul și gradul de solicitare fizică sau psihică.

În timp ce efortul fizic de scurtă durată determină eliberare predominantă de adrenalină, eforturile intense se însoțesc de hipersecreția ambelor catecolamine (adrenalina și noradrenalina). Prima asigură starea de alertă (din prestart) și reacțiile catabolice inițiale produse de stresul de efort (metabolizarea și utilizarea glicogenului și grăsimilor de rezervă), iar noradrenalina realizează adaptările hemodinamice generale indispensabile realizării lui în limite normale.

Scăderi ale eliberării și excreției de catecolamine apar în efortul la temperaturi înalte, în mediul hiperbar și oboșală. Relații inverse există între gradul oboșelii și conținutul plasmatic sau urinar în catecolamine.

**Sistemul hipofizo-corticosuprarenal.** Printre factorii activatori ai complexului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal figurează și efortul fizic sau neuro-psihic.

Sub influența descărcărilor mai mari de ACTH hipofizar, cu participarea stimulatorie a CRF-hipotalamic, se eliberează cantități adecvate de cortizol, ca principal hormon glucocorticoid, în vederea satisfacerii necesităților energetice crescute prin procesul de gluconeogeneză.

La subiecții antrenați, activarea corticotropă este mai eficientă decât la neantrenați.

Concentrația de glucocorticoizi a sângelui crește progresiv, până la un punct, cu intensitatea efortului fizic.

Eforturile intense sau de lungă durată urmate de oboșală duc, din contră, la scăderea atât a corticoizilor sanguini, cât și a metaboliților

steroidici urinari (17-CS, 17-OHCS, 11-OHCS). Scăderea concentrației glucocorticoizilor din sânge se datorește fie reducerii progresive a stocului hormonal glandular, fie utilizării tisulare excesive a acestora, fie, în sfârșit, inhibiției nervos centrale a controlului neuro-endocrin la nivel hipotalamic sau hipocampic.

Activarea hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală din efortul intelectual intens poate, de asemenea, duce la scăderea secreției de corticoizi și a excreției urinare de 17-OHCS, mai ales în cazurile de surmenaj psiho-fizic.

**Alte reacții adaptative neuro-endocrine.** În afara reacțiilor simpatico-adrenale și hipofizo-suprarenale, efortul determină numeroase alte descărcări neuro-endocrine. Printre acestea figurează creșterea secreției de hormoni tiroidici, gonadali și, mai ales, de somatotrop hipofizar. Acesta din urmă participă la realizarea hipertrofiei musculare din timpul antrenamentelor, în general, și a celor de tip izotermic în particular. La activarea hipotalamo-hipofizară contribuie și hipoglicemia de efort, presiunea parțială a gazelor sanguine și reducerea pH-ului. În timp ce sistemul simpatico-adrenal participă la asigurarea surselor energetice rapid utilizabile și intervine în activarea nervos centrală a reacțiilor comportamentale și emoționale asociate diverselor tipuri de efort, complexul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, împreună cu hormonii tiroidieni și gonadali, asigură substratul energetic necesar eforturilor prelungite și intense, măbind rezistența nespecifică la hipoxie și stres, în general.

La rândul lor, vasopresina și aldosteronul contribuie prin ajustările volumice la menținerea homeostaziei cardio-vasculare și hidroelectrolitice în efort și restituție. Un rol important revine și sistemului renină-angiotensină, ca punte de legătură între veriga simpatico-adrenală imediată și cea suprarenală și gonadală de lungă durată.

#### 21.7.6. CONSTANTE SANGUINE ÎN EFORT

În timpul și după terminarea efortului se produc modificări importante ale principalelor constante sanguine, cu valoare deosebită în diagnosticul de laborator al gradului de solicitare și tipului de efort prestat. Astfel, în efortul dinamic intens se produce scăderea presiunii parțiale (P) a CO<sub>2</sub>, fără modificări semnificative ale oxigenului din sânge, datorită ventilației pulmonare exagerate, indusă de acidoza lactică din sânge și mușchi. Saturația în oxigen a sângelui scade proporțional cu creșterea solicitării, iar diferența arterio-venoasă crește de la 0,05 (în repaus), la 0,14, la neantrenați, și până la 0,17, la subiecții antrenați.

La rândul său, creșterea diferenței arterio-venoase se datorește extracției mai intense a oxigenului din sânge de către mușchii în stare de hiperactivitate.

Hematocritul, de asemenea, crește, ca rezultat al permeabilității și filtrării capilare mărite și eliberării de eritrocite de la nivelul organelor hematopoietice.

Numărul de leucocite apare crescut în eforturile de performanță, cu modificarea raportului dintre diferite tipuri de elemente figurate albe, ca urmare a creșterii predominante a neutrofilelor.

Echilibrul acido-bazic virează spre acidoză metabolică, datorită producerii în exces și acumulării acidului lactic. În condiții de repaus, concentrația lactatului arterial este de circa 1 mmol/litru. În timpul efortului greu și de lungă durată sau scurt, dar epuizant, concentrațiile maxime pot atinge 15 mmol/litru.

Glucosa din sângele arterial scade numai în eforturile grele și de lungă durată. Acizii grași liberi și glicerolul sunt în mod adecvat afectați, în sensul creșterii lor în eforturile intense.

Concentrația unor electroliți din sânge și, mai ales, a sodiului și potasiului scade, ca urmare a pierderilor sudorale, concomitent creșterii transaminazelor, datorită modificărilor de permeabilitate a membranelor musculare și trecerii acestora în torentul sanguin. Eforturile intense efectuate în condiții de căldură și umiditate determină și scăderea greutateii corporale cu 5—10%, ca urmare a pierderilor mari de apă prin sudație. Fiind însoțite de reducerea performanțelor fizice, pierderile lichidiene și electrolitice trebuie înlocuite prin ingestia de băuturi cu conținut adecvat. Suplimentarea ingestiei de clorură de sodiu trebuie făcută cu prudență, întrucât excesul de sare scade capacitatea de efort. Acclimatizarea reduce pierderile hidrosaline grație secreției crescute de aldosteron și reabsorbției mai intense a clorurii de sodiu, eliminată odată cu apa pe cale sudorală.

În eforturile statice, fluxul sanguin devine inadecvat când forța contractilă depășește 15% din maximum izometric. Principala cauză a fluxului sanguin redus este presiunea intramusculară crescută, superioară presiunii capilare. Datorită acestui fapt, energia de contracție se obține pe cale anaerobă, cu producere crescută de lactat și predispoziție la oboseală musculară.

#### 21.7.7. TERMOREGLAREA ÎN TIMPUL EFORTULUI

Cea mai mare parte din energia eliberată în timpul contracției musculare fiind convertită în căldură, efortul muscular se însoțește de creșterea temperaturii corporale. Principalul mijloc de îndepărtare a excesului caloric astfel realizat îl reprezintă sudația.

Secreția sudorală depinde însă nu numai de intensitatea și durata efortului, ci și de condițiile ambientale (temperatura și umiditatea mediului). Ea se datorește producerii crescute sau eliminării insuficiente de căldură ori de câte ori zona de neutralitate termică a fost depășită (22°C pentru organismul uman îmbrăcat și 28°C în condițiile organismului dezbrăcat). Prin evaporare se pierde mari cantități de energie calorică (0,58 cal/ml H<sub>2</sub>O), determinând scăderea temperaturii pielii sub nivelul celei rectale. Concomitent cu creșterea secreției sudorale până la 1—2 litri/h, în efortul fizic intens are loc eliminarea unor cantități mari, de până la 2 g/l de acid lactic.

Când procesele termolitice de convecție, conducție, iradiere și, mai ales, de evaporare nu izbutesc să îndepărteze excesul de căldură, pot apărea fenomene de șoc caloric, reprezentate de oboseală, transpirații profuze, amețeală, greață, colaps vascular, pierderea conștienței etc.

#### 21.7.8. OBOSEALĂ — REFACERE

Oboseala este starea indusă de efortul greu, asociată cu scăderea capacității de performanță fizică (musculară) sau psihică (nervoasă centrală).

Mecanismul de producere a fenomenului de oboselă constituie obiectul unor păreri controversate. Ipoteza acumulării unei sau mai multor substanțe fatigante nu a putut fi confirmată nici în cazul oboselii fizice și nici al celei neuro-psihice.

Recuperarea vizează atât reducerea stării de oboseală, cât și restabilirea performanțelor.

Ea se obține în cazul oboselii fizice prin pauze repetate, de scurtă durată, sau printr-o pauză unică, prelungită. În cazul oboselii nervoase, se poate realiza îndepărtarea rapidă a acesteia fie prin înlocuirea activității fatigante cu o altă formă de activitate, fie prin schimbarea mediului sau a stării afective respective.



## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AHLQUIST R. P.: Am. J. Physiol. 1948; 153: 586.
2. ARSENI, C., POPESCU L.: Semiologie neurologică. Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1981.
3. BACIU I.: Cum funcționează creierul? Edit. Dacia, Cluj, 1974.
4. BACIU I.: Fiziologie; ed. a 2-a. Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1977, 143—259.
5. BACIU I.: Homeostazia oxigenului, Edit. Dacia, Cluj, 1984.
6. BACIU I., DEREVENCO P.: Bazele fiziologice ale ergonomiei. Vol. I și II. Edit. Dacia, Cluj, 1986.
7. BADIU G., TEODORESCU-EXARCU I.: Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos. Edit. Medicală, București, 1978.
8. BALFOUR SLONIM N. (sub red.): Environmental Physiology. C. V. Mosby Company, St. Louis, 1974.
9. BARBU R.: Explorări funcționale. Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1979.
10. BARBU R.: Fiziopatologie. Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1980.
11. BENETATO GR.: Elemente de fiziologie normală și patologică. Vol. I și II. Edit. Medicală, București, 1962.
12. BERNE R. M., HOFFMAN F. J.: Ann. Rev. Physiol.; Abb. Rev. Inc., Palo Alto, 1964.
13. BERNE R. M., RUBIO R.: Coronary Circulation. In: Handbook of Physiology, partea a II-a, Bethesda Md, 1979.
14. BERNE R. M., LEVY M.: Physiology — The Digestion, Mosby Company, St. Louis—Toronto, 1983, 743—817.
15. BEST and TAYLOR (sub red.): Physiological Basis of Medical Practice, ed. a 7-a. Williams Wilkins Company, Baltimore, 1985.
16. BOCCI V.: Production and Role of Interferon in Physiological Conditions. Biol. Rev. 1981; 56: 49—85.
17. BURNSTOCK G.: Progr. Brain Res. 1979; 49: 3.
18. CANNON W. B.: The Wisdom of the Body. Norton & Company Inc., New York, 1932.
19. CARPENTER R. H. S.: Neurophysiology. Edward Arnold Ltd., Londra, 1984.
20. CALCAIANU G., STOICA I.: Electroencefalografie și electromiografie. Edit. Medicală, București, 1963.
21. CERNEA P.: Fiziologie oculară. Edit. Medicală, București, 1986.
22. COCULESCU M., OPRESCU M., ZĂGREAN L.: Rev. Roum. Physiol. 1977; 14: 47.
23. COCULESCU M.: Neuroendocrinologie clinică. Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1986.
24. DANIELOPOLU D.: Le tonus cardiovasculaire et l'épreuve amphotrope carotidienne. Masson et Cie, Paris, 1935.
25. DANIELOPOLU D.: Farmacodinamie nespecifică. Vol. I și II. Edit. Academiei R.P.R., București, 1954.
26. DICULESCU I. și colab.: Biologie celulară. Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1983.
27. DUBOS R.: L'homme et l'adaptation au milieu. Payot, Paris, 1973.
28. ECCLES C. L.: The Physiology of Synapses. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1964.

29. ERNST E., STRAUB B. F.: Symposium on muscle. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1968.
30. FABRE R., ROUGIER G.: Physiologie Médicale. Maloine, Paris, 1961.
31. FENN O., RAHN H.: Handbook of Physiology (Respiration). American Physiological Society, Washington, 1964.
32. FEYRTER F.: Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Mandrich W. (ed.). Viena, 1953.
33. FLÜCKIGER E., DEL POZO E., von WERDER K.: Prolactin — physiology, pharmacology and clinical findings. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1982.
34. FOLKOW B., UVNÄS H.: Acta physiol. Scand. 1954; 47: 125.
35. FURCHGOTT F. R.: Circul. Res. 1983; 53 (5): 557.
36. GAMBLE J. C.: The Muscular-skeletal system — physiological basis. Raven Press, New York, 1987.
- 36 bis. GANONG W. E.: Review of Medical Physiology, ed. a 11-a. Drawer L. (ed.). Lange Medical Publishers, Los Altos, California, 1983, 377—414.
37. GANTEN D., MINNICH J. L., GRAUCHER P. și colab.: Science 1971; 173: 64.
38. GANTEN D., PRINTZ M., PHILLIPS M. I. și colab.: The Renin-Angiotensin System in the Brain. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg—New York, 1982.
39. GOODMAN L. S., GILMAN A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, MacMillan Company, New York, 1985.
40. GROZA P., HAULICĂ I.: Fiziologie. Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1966.
41. GROZA P.: Fiziologia umană, ed. a 3-a. Edit. Medicală, București, 1988.
42. GROZA P.: Fiziologia tractusului digestiv. Edit. Academiei, București, 1986.
43. GUYTON C. A.: Function of the Human Body. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1969.
44. GUYTON C. A.: Medical Physiology, ed. a 7-a. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1986.
45. HARBORNE J. R.: Introduction to Ecological Biochemistry. Academic Press, Inc., New York, 1977.
46. HARPER A. H.: Review of Physiological Chemistry. Lange Medical Publishers, Los Altos, California, 1969.
47. HARRIS G. W.: Neural Control of the Pituitary Gland. Edward Arnold Publishers, Londra, 1955.
48. HAULICĂ I.: Sistemul nervos vegetativ. Edit. Medicală, București, 1975.
49. HAULICĂ I., PETRESCU GH., BRANIȘTEANU D. D.: Sistemul renină-angiotensină. Edit. Junimea, Iași, 1978.
50. HAULICĂ I., CARARE N., ROTARU C. și colab.: Elemente de fiziologie. I.M.F. Iași, 1979.
51. HAULICĂ I., BRANIȘTEANU D. D., PETRESCU GH.: Hormonii locali. Edit. Junimea, Iași, 1983.
52. HERMANN H., CIER J. F.: Précis de physiologie, ed. a 3-a. Vol. I—IV. Masson et Cie, Paris, 1975.
53. HEYMANS C., BOUCKAERT J. J.: C. R. Séances Soc. Biol. 1932; 110: 202.
54. HOEBEL B.: In: Monoamines, Opiates and Brain — Gut Peptides. Eating and its Disorders. Sunkard A. I. și Stellar E. (ed.). Raven Press, New York, 1981.
55. HOGG R. J., KOKKO J. P.: Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1979; 95—131.
56. ICHIKAWA I.: Am. J. Physiol. 1982; 447—455.
57. KAYSER CH.: Physiologie. Vol. III. Flammarion (Médecine-Sciences), Paris, 1963.
58. KEIDEL W. D.: Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie. G. Thieme Verlag, Stuttgart—New York, 1985.
59. KREINDLER A.: Structura și funcțiile sistemului nervos central. Edit. Academiei R.S.R., București, 1976.
60. KUFFLER S. W., NICHOLIS J. G., MARTIN A. R.: From Neuron to Brain Sino-ver. Ass. Inc. Publ. Sunderland Mass., 1984.

61. LAGET P.: Biologie et physiologie des éléments nerveux. Masson et Cie, Paris, 1970.
62. LERNER A. B., Case J. D., HEINZEIMANN R. V.: Am. Chem. Soc. 1959; 81: 6084.
63. LHERMITTE și colab.: Système nerveux et muscles. En: La pathologie médicale. Valléry-Radot (ed.). Flammarion, Paris, 1974.
64. LONG S. E., DUFFIN J.: Can. J. Physiol. Pharmacol. 1984, 62, 2, 161—182.
65. MAAS J. W., LANDIS D. H.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1971; 177 (3): 600.
66. McILWAIN H., BACHELARD S. H.: Biochemistry and Central Nervous System. Churchill—Livingstone, Londra—Edinburgh, 1985.
67. McLENNAN H.: Synaptic Transmission. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1970.
68. MEYER Ph.: Physiologie humaine. Flammarion (Médecine-Sciences). Paris, 1980.
69. MIHAILĂ I.: Bazele științifice și aplicațiile ergonomiei. Edit. Medicală, București, 1982.
70. MILCU S. M., PAVEL S., NEACȘU C.: Endocrinology, 1963; 72: 553.
71. MINAIRE Y., LAMBERT R.: Physiologie humaine — La digestion. Edit. Vileurbanne, 1976.
72. MINEU I., MIHALACHE N., CHEȚA D.: Elemente de biochimie și fiziologie a nutriției. Edit. Medicală, București, 1985.
73. MONNIER M.: Functions of the Nervous System. Elsevier N. V. Nitgevers Mij., Amsterdam, 1970.
74. MOREL F., DOUCET A.: Physiol. Rev. 1986; 66 (2): 377—467.
75. MORIN G.: Physiologie du système nerveux central. Masson et Cie, Paris, 1971.
76. MOUNTCASTLE V. B.: Medical Physiology. C. V. Mosby Company, 1982.
77. ONAÏSSI M. A., CAPRON H.: Fibronectines: structures et fonctions. Ann. Inst. Pasteur Immunol. 1985; 136 C (2): 169—185.
78. PAGES A.: Le système endocrinien diffus. Ann. Anat. Pathol. 1974; 19 (4): 335.
79. PASTUCH O.: Condițiile de viață ale omului sub apă. In: Probleme actuale de biologie. Pora E. (ed.). Vol. III. Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1983, 196—230.
80. PAULESCU N. C.: Arch. Int. Physiol. 1921; 17: 85.
81. PAUN R.: Tratat de medicină internă. Aparatul respirator. Edit. Medicală, București, 1983.
82. PAUȘESCU E., CHIRVASIE R., NECHIFOR M.: Prostaglandinele în patologie și terapeutică. Edit. Medicală, București, 1982.
83. PEARSE A. C. E.: Nature 1966; 211: 598.
84. PHOMER K.: Acta Physiol. Scand. 1977; 93: 48.
85. PITIȘ M.: Endocrinologie. Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1985.
86. POPA GR. T., FIELDING U.: J. Anat. 1930; 65: 88.
87. POPOVICIU L.: Somnul normal și patologic. Edit. Medicală, București, 1972.
88. POPOVICIU L., HAULICĂ I.: Patologia sistemului nervos vegetativ. Edit. Medicală, București, 1982.
89. PORA A. E.: Homeostazia. Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1981.
90. RADU H.: Patologia unității motorii. Edit. Medicală, București, 1978.
91. RESTIAN A.: Medicină cibernetică. Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1983.
92. ROUSSY G., MOSINGER M.: Rev. Neurol. 1938; 69: 459.
93. ROUSHMER F. R.: Structure and Function of the Cardiovascular System. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1976.
94. SAGER O., MAREȘ A., NEȘȚIANU V.: Formația reticulată. Edit. Academiei R.S.R., București, 1965.
95. SCHARRE E. Z.: Physiol. 1928; 7: 1.
96. SCHIMMEL M., UTIGER R. D.: Ann. Intern. Med. 1977; 87: 760.
97. SCHNEIDER E., PETROIU ANA, ȘTEFĂNIȚA P. și colab.: Fiziologie. Vol. IV. I.M.F. Timisoara, 1983.
98. SCHNEIDER E., PETROIU ANA, NIHALAȘ GEORGETA și colab.: Fiziologie. Vol. III, I.M.F., 1985.

99. SCHMIDT F. R., THEWS G.: Human Physiology. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1983.
100. SCHMIDT-NIELSEN B.: Yale J. Biol. Med. 1979; 545—561.
101. SELYE H.: Annual Report on Stress. Acta Inc. Medical Publ. 1951.
102. SLONIM N. B.: Respiratory Physiology. C. V. Mosby Company, St. Louis, 1979.
103. SMITH T. J., EDELMAN I. S.: Fed. Proc. 1979; 38: 2150.
104. STAMATOIU I., AȘGIAN B., VASILESCU C.: Electromiografie clinică. Edit. Medicală, București, 1983.
105. STRATTON B. D.: Neurophysiology. McGraw—Hill Book Company, New York, 1981.
106. STRUNGARU GR., POP M., HEFCO V.: Fiziologie animală. Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1983.
107. STRUNGREN B.: Bazele ecologiei generale. Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1982.
108. ȘTEFLEA D. (sub red.): Cronobiologia și medicina. Edit. Medicală, București, 1986.
109. TEODORESCU EXARCU I.: Fiziologia și fiziopatologia reproducerii umane. Edit. Medicală, București, 1977.
110. TEODORESCU EXARCU I.: Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos. Edit. Medicală, București, 1978.
111. TEODORESCU EXARCU I.: Fiziologia și fiziopatologia respirației. Edit. Medicală, București, 1979.
112. TEODORESCU EXARCU I.: Fiziologie și fiziopatologie hemodinamică. Edit. Medicală, București, 1985.
113. ȚURCANU L., MITROFAN LUCIA: Neonatologie. Edit. Medicală, București, 1985.
114. VANDER J. A., SHERMAN H. J., LUCIANO S. D.: Human Physiology. McGraw—Hill Book Company, New York, 1970.
115. VASILESCU V., MĂRGINEANU D. G.: Introducere în neurobiofizică. Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1979.
116. VIDYASAGAR D., SARNAI K.: Neonatal and Pediatric Intensive Therapy. PSG Publishing Company Inc., Littletown, 1985.
117. VINCENT J. D., SIMONNET G.: J. Physiol. (Paris) 1986; 8: 51.
118. WALSH J. V.: in: Gastrointestinal Hormones and Peptides. Johnson L. T. (ed.). Raven Press, New York, 1981.
119. WRIGHT S.: Physiologie appliquée à la médecine. Flammarion (Médecine-Sciences), Paris, 1973.
120. WURTMAN R. J., AXELROD J.: J. Biol. Chem., 1966; 241: 2301.
121. YALOW R. S.: Principles of Competitive Protein-Binding Assays. Lippincott Co., Philadelphia, 1971.

## INDEX ALFABETIC

- A**
- Abducție 1007  
 Absorbție 600—615, 899  
 — percutanată 736  
 Acapnee 364  
 Accelerație 1313, 1314  
 Accelerină 228  
 Acceptori 81  
 Acetil coenzimă A 127, 270, 475, 608, 620, 624, 625, 628, 630, 633, 1156, 1232  
 Acetilcolină 127, 143, 367—368, 384, 396, 404, 407, 420, 488, 489, 490, 529, 538, 545, 547, 549, 550, 552, 554, 563, 818, 972, 973, 987, 1021, 1022, 1102, 1156—1159  
 Acetilcolinesterază 123, 127, 973, 987, 1022  
 Achilie 556  
 Acid arahidonic 201, 209, 225, 873  
 — aspartic 604, 1028  
 — carbonic 164  
 — chenodezoxicolic 576  
 — citric 624  
 — clorhidric 188, 208, 541, 542, 556  
 — colic 575, 597  
 — condroitinsulfuric 39  
 — delta-aminolevulinic (ALA) 181  
 — dezoxicolic 576, 597  
 — dezoxiribonucleic (ADN) 35, 36, 214, 800  
 — ellagic 229  
 — folic 188, 508, 511  
 — folinic 188  
 — gamma-aminobutiric (GABA) 1022, 1027, 1168, 1215  
 — glucuronic 577  
 — glutamic 604, 638, 1027, 1028, 1168  
 — hialuronic 39, 951  
 — lactic 39, 270, 368, 384, 396, 407, 526, 627, 979, 994, 1333  
 — litocolic 576, 597  
 — mucoitisulfuric 39  
 — oxaloacetic 624  
 — pantotenic 508, 511  
 — paraaminohipuric (PAH) 663  
 — piruvic 39, 270, 475, 624, 627, 628, 638, 979  
 — prostanolic 689  
 — ribonucleic (ARN) 35, 36, 48, 88, 800
- Acid sialic 177  
 — stearic 609  
 — uric 526, 706  
 — vanilmandelic (AVM) 706, 784, 1163  
 Acidoză 164, 165, 168, 330, 420, 465, 466, 468, 679, 683  
 Acin 411, 414  
 Acizi biliari 208, 579, 597  
 — grași 41, 208, 475, 505, 578, 605, 606, 607, 630, 633  
 — — liberi 225, 229, 270, 630, 631, 726, 994  
 — — neesterificați 1227  
 Acimatare 1303  
 Aclorhidrie 556  
 Acomodare 112, 113  
 — oculară 1099, 1101, 1104, 1105  
 Acromatopsie 1097  
 Acromegalie 746, 953  
 Acrozom 797  
 Act motor voluntar 1033, 1143  
 — reflex 717, 1180  
 Actină 133, 134, 137, 143, 223, 243, 267, 269, 971, 975, 976, 977  
 Actinomicină D 1286  
 Activitate bacteriană intestinală 596  
 — optică 35  
 Acto-miozină 140  
 Acțiune dinamic specifică a alimentelor (ADS) 502, 514  
 Acuitate vizuală 1093, 1094  
 Acumulare focală 198  
 Adaptare 1277—1282, 1288, 1289, 1303, 1304  
 — gustativă 1113, 1114  
 — olfactivă 1121—1122  
 Adducție 1007  
 Adenilat ciclază 92, 93, 130, 143, 367, 623, 699, 703, 739, 767, 1254  
 Adenină 35  
 Adenohipofiză 742  
 Adenom hipofizar eozinofil 953  
 Adenozină 338, 395, 402, 407, 489, 1029, 1162, 1169, 1170  
 Adipsie 1228  
 ADP 225, 270, 476, 477, 619, 620, 978, 1029  
 Adrenalină 129, 143, 366—367, 384, 404, 406, 407, 580, 623, 635, 642, 702, 783, 785, 812, 823, 1024, 1160, 1162, 1165, 1166, 1296  
 Adventice vasculară 334, 335

Aer digestiv 599—600  
 Aerohipoxie 1397, 1398  
 Afagie 1220  
 Afazie 1261, 1263, 1264  
 Afectivitate 1265—1266  
 Ageuzie 1111  
 Aglutinarea hematiilor 191  
 Aglutinine 192, 193  
 Aglutinogen 192  
 Agoniști 82  
 Agrafie 1127, 1146  
 Agranulocite 194  
 Alanină 1028  
 Albumine 34, 173, 637  
 Albuminurie 697  
 Alcaloză 164, 165, 168, 169, 465, 467, 468, 679, 683, 1302, 1303  
 Aldehidă glicerică 39  
 Aldosteron 153, 154, 370, 526, 614, 661, 666, 686, 696, 699, 700, 729, 732, 772, 773, 778, 779, 793  
 Alergie 221  
 Algoreceptori 1234  
 Alimentație 501—502, 516—520  
 Altitudine 1299—1304  
 Aluminii 33  
 Alveole 411, 414, 436, 437  
 Amfiartroze 959  
 Amidon 525, 600  
 Amigdală 1223, 1224  
 Amilază pancreatică 570, 601  
 — salivară (ptialină) 525  
 Amilopectină 601  
 Aminoacizi 34, 506, 507, 603, 628, 636, 637, 820, 1227  
 Aminopiridină 64  
 Amnezie 1250, 1251  
 Amoniac 638, 682, 683  
 AMP ciclic 93, 128, 130, 143, 146, 202, 367, 490, 553, 623, 686, 699, 703, 724, 739, 754, 758, 767, 808, 810, 820, 833, 838, 843, 933, 1025, 1029, 1166, 1216, 1254  
 Ampulă Vater 567, 585  
 Anaciditate 556  
 Anagen 724  
 Analizator acustic 1065, 1066  
 — gustativ 1106  
 — olfactiv 1115  
 — vestibular 1059, 1065  
 — vizual 1078, 1098  
 Anartrie 1127, 1146  
 Androstendion 772, 781, 798  
 Anelectrotonus 107  
 Anemie 171, 179, 462, 469  
 Aneurism 394  
 Angiotensină 34, 330, 369, 385, 396, 404, 419, 495, 496, 684, 686, 637, 833, 837, 846—851, 1028, 1230  
 Angiotensinogen 369—370, 684  
 Anhidrază carbonică 471, 680  
 Anizocitoză 171, 173  
 Anorexie 1221  
 Anosmie 1121  
 Anoxie 1311  
 Ansă Henle 646, 657  
 Anserină 34, 604  
 Antagoniști 82  
 Anticorpi 192, 209, 210, 211, 213, 219, 220, 493, 904  
 — antilidiotipici 220  
 — anti-Rh (aglutinine) 193  
 Antifactori plasmatici 234  
 Antigene 192, 204, 206, 207, 210, 212, 213, 215, 216, 217, 219, 220, 221  
 Antigenitate 210, 211, 212  
 Antiproteaze 202  
 Antitripsină 493, 569  
 Antitrombine plasmatice 223, 234  
 Anurie 697, 705, 718  
 Aortă 416  
 Aortografie 713  
 Aparat Golgi 50—51  
 — juxtaglomerular 646, 684  
 — subneural Cousteaux 987  
 Apă 33, 41—44, 149—153, 611  
 — extracelulară 150—151  
 — intracelulară 150  
 Apexogramă 280  
 Apnee 469, 485, 486, 487, 1320  
 Apneuză 481  
 Apoferritină 183, 184, 612  
 Apomorfina 561  
 Apoptoză 933  
 Apraxie 1145, 1147  
 Arc reflex 563, 1181  
 Arginin-vasotocină 835, 837  
 Arginină 372, 507, 603, 638, 751, 818, 1029  
 Arhicerebel 1131  
 Aria motricității automate 1126  
 — — voluntare 1124  
 Arie Broca 1262, 1263, 1264  
 — olfactivă 1118  
 — psiho-motorie 1127  
 — somato-senzitivă 1045, 1046, 1048  
 — Wernicke 1262, 1263, 1264  
 Arii de coordonare cortico-cerebelcase 1127  
 Aritmie 322  
 ARN-polimerază 88, 800  
 Artere 334  
 — coronare 400  
 — pulmonare 413, 415  
 — renale 647  
 Arteriografie 713  
 Arteriole 342  
 — pulmonare 417  
 Articulație 959, 960, 961, 965, 1095  
 — tempororo-mandibulară 551

Aspirație toracică 390  
 Aspirină 225  
 Astm bronșic 489  
 Ataxie cerebeloasă 1132, 1133  
 — kinetică 1147  
 Atetoză 1129  
 Atmosferă 1305—1307  
 ATP 53, 55, 93, 139, 140, 146, 233, 269, 270, 368, 475, 476, 477, 478, 489, 566, 619, 620, 621, 622, 624, 625, 626, 627, 639, 978, 979, 994, 1024, 1156, 1162, 1169, 1170, 1332  
 ATPază 75, 77, 269, 477, 602, 665, 994  
 — Ca<sup>2+</sup>-dependentă 131, 144, 267  
 Atrofie 995  
 Atropină 128, 488, 529, 572, 587, 1023, 1104, 1158, 1159  
 Audiometrie 1073  
 Autacoizi 696, 873, 1168  
 Autofagie 53  
 Autofosforilare 96  
 Automatism 113, 261, 262  
 Autoreglarea circulației capilare 385  
 — presiunii arteriale 376  
 Axă de mișcare 1007  
 — electrică a inimii 317—319  
 Axolemă 56, 57, 1016  
 Axon 1016  
 Azot 30, 453

**B**

Balism 1129  
 Balistocardiografie 297—299  
 Bandă H 272  
 Bantină 554  
 Barieră hemato-encefalică 1274  
 Baroreceptori 1031  
 Barotrauma 1311, 1322  
 Băscuță 1007  
 Bazinet 713, 714  
 Beta-endorfină 746  
 — lipotropină 866  
 — oxidare 270, 494, 633  
 Bicarbonați 164, 470—472  
 Bilanț azotat 503, 508  
 Bilă 575, 578, 579, 580  
 Bilirubină 576, 577  
 Bilirubinemie 578  
 Biliverdină 190, 576  
 Biomembrane 58  
 Bioritm 1283  
 Bioritmicitate 1282  
 Bioxid de carbon (CO<sub>2</sub>) 368, 334, 396, 406, 407, 409, 451, 452, 457, 458—471, 473, 474, 478—479, 483—484, 627  
 Bloc atrio-ventricular 322  
 — de ramură dreaptă 321  
 — — — stângă 322

Boală Addison 754  
 — Parkinson 1024, 1129  
 — Pompe 53  
 Bombazină 550, 551, 554, 863—864, 1226  
 Bradicardie 495, 913  
 Bradikinină 369, 385, 420, 490, 495, 496, 697, 852, 853, 856, 1232, 1240  
 Bradipnee 441  
 Breaking point 486  
 Brom 33  
 Bronhii 411, 412, 413  
 Bronhiole 411, 413, 414, 436  
 Bronhoconstricție 488, 489, 490, 491, 495  
 Bronhodilatație 488, 489, 490, 491, 495  
 Bronhomotricitate 487  
 Buclă Papez 363, 1265  
 Bulb rahidian 1042, 1043  
 Bulbogastronă 868  
 Bursă Fabricius 206  
 Buton olfactiv 1116  
 — terminal 118, 987, 1019

**C**

Cafeină 693  
 Calcemie 833  
 Calcifiere 951  
 Calcitonină (CT) 551, 703, 823, 831, 832, 833, 954  
 Calciu 31, 91, 92, 95, 123, 128, 130, 139, 144, 202, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 266, 269, 512, 549, 551, 552, 612, 629, 824, 825, 826, 901, 902, 975, 976, 977, 1167  
 Calciurie 828  
 Calculi biliari 578  
 Cale acustică 1071, 1076  
 — extrapiramidală 1137, 1138  
 — fosfogluconat 627—628  
 — gustativă 1109  
 — olfactivă 1117  
 — optică 1083, 1084, 1085  
 — piramidală 1133—1137  
 — vestibulară 1062, 1064  
 Calice 713  
 Calmodulină 92, 144, 699  
 Calorimetrie 640, 641  
 Calviție 725  
 Canal anal (anus) 523, 583  
 — colector 661  
 — Havers 949, 956  
 — Santorini 567  
 — Stenon 524  
 — Volkmann 956  
 — Wharton 525  
 — Wirsung 567  
 Canale alveolare 414  
 — ionice 63

- Canale ionice de  $\text{Ca}^{2+}$  68, 91  
 — — —  $\text{Cl}^-$  257  
 — — —  $\text{K}^+$  64, 68, 256  
 — — —  $\text{Na}^+$  64, 65—67, 256  
 — — —  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  256  
 — semicirculare 1061, 1063  
 Capacitate de difuziune a  $\text{CO}_2$  452  
 — — — —  $\text{O}_2$  451  
 — — — pulmonară (DP) 448  
 — — — hidratare 35  
 — — — oxigenare 462  
 — — — transfer al eritrocitelor (DE) 448  
 — — — membranei (DM) 443  
 — — — transport circulator 449  
 — — — inspiratorie (CI) 443  
 — — — pulmonară totală (CPT) 444  
 — reziduală funcțională (CRP) 433, 434, 444  
 — vitală (CV) 443, 444  
 Capilare 336, 342, 377—379  
 — pulmonare 417  
 Capilaroconstricție 379, 380, 384, 385, 386  
 Capilarodilatație 379, 383, 384, 385, 386  
 Capsulă articulară 962  
 — Bowman 644  
 Caracter amfoter 34  
 Carbamați 466, 468, 472  
 Carbohemoglobină 172  
 Carbon 30  
 Carboxihemoglobină 172, 189, 469  
 Carboxipeptidază 569, 603  
 Carnozină 34, 604  
 Cartilaj articular 960—962  
 Castrare 798  
 Cașectizare 1227  
 Cataboliți acizi 368, 384, 396  
 Catagen 725  
 Cataractă 1084  
 Catecolamine 129, 225, 329, 367, 396, 402, 419, 490, 495, 550, 729, 781, 783, 784, 787, 788, 818, 913, 1021, 1024, 1160, 1162, 1163, 1215, 1254  
 Catecoloximetiltransferază (COMT) 123, 129, 784, 1024, 1163  
 Catepsină 543  
 Cateterism cardiac 279, 280  
 Cauzalgie 1245  
 Cazeină 543, 867  
 Cazeinogen C04  
 Căi aferente 1182  
 — eferente 1183, 1184  
 — oculo-cefalogire 1141, 1142  
 — oculomotorii 1140  
 Căile motricității intrinseci 1142  
 — — vegetative 1142  
 Căldură 980  
 — de activitate 118  
 Cec 523, 593  
 Cecitate 1089  
 — verbală 1146, 1264  
 Cefalalgie 1246  
 Cefaline 40, 633  
 Celulă 29  
 — primordiale 175  
 Celule acidofile 745  
 — acinoase 567  
 — adipoase 57  
 — amacrine 1083  
 — argirofile 540  
 — bazofile 745  
 — bipolare 1083  
 — caliciforme 413, 414, 584, 585  
 — cilindrice ciliate 413  
 — Clara 412, 414  
 — cromofile 745  
 — cromofobe 745  
 — cu bastonașe 1082, 1100  
 — conuri 1082, 1100  
 — — marginea „în perie” 413, 584, 593, 646  
 — — mucus 540  
 — — „vâl” 733  
 — dendritice 733  
 — „EG” 585  
 — enterocromafine 540, 585  
 — foliculare 802  
 — „G” 540, 550, 535  
 — ganglionare (multipolare) 1083, 1084  
 — Langerhans 733  
 — Leydig 761, 798, 801  
 — mezangiale 652  
 — NK 209, 210  
 — oxintice 540, 541  
 — Paneth 584, 585  
 — parafoliculare 832  
 — prezentatoare de antigen (APC) 215  
 — „S” 585  
 — Schultze 1116  
 — Schwann 1017  
 — senzoriale 1060, 1107, 1116  
 — Sertoli 761, 797, 798  
 — zimogene 540  
 Celuloză 602  
 Centri cardiomotori 361, 362  
 — motori extrapiramidali 1137  
 — reflecși 1183  
 — respiratori 480—484, 1151  
 — termoreglatori 364, 1150  
 — vasomotori bulbari 361, 362, 363, 375, 1151  
 — — medulari 364  
 — — vegetativi 1177  
 Centriol 56  
 Centru apneustic 481, 482  
 Centrul de greutate al corpului 997, 998, 999, 1000

- Centrul deglutiției 538, 1151  
 — foamei 1150, 1220, 1221, 1222  
 — oculomotor (frontal, occipital) 1127  
 — pneumotaxic 481, 482  
 — sațietății 1220, 1221, 1222  
 — setei 153, 1150, 1228  
 — vezico-spinal Budge 717  
 — vomei 562  
 — vorbirii 1146  
 Cerebral 1131, 1133, 1134  
 Cerebrozide 40  
 Ceride 40  
 Ceruloplasmină 202  
 Cetoacizi 635  
 Cetogeneză 630  
 17-Cetosteroidi 706, 772, 774  
 Chalone 1227  
 Cheag 232, 238  
 Chelitală energetică 1331  
 Chemoreceptori 483—485, 1033, 1031  
 Chemotaxie 203  
 Chiasmă optică 1084  
 Chilomicroni 494, 571, 608, 609, 629  
 Chim 554, 557, 559, 560, 573, 613  
 Chimioidenin 865  
 Chimiostatism 198, 199  
 Chimotripsină 569, 603, 604  
 Chimotripsinogen 569  
 Cianolab 1096  
 Cianopsină 1090  
 Cibernine 746, 747  
 Ciclooxigenază 225, 371, 385, 873  
 Ciclu endometrial 793  
 — Krebs 39, 270, 475, 624—626, 627, 628, 979, 1333  
 — ovarian 793  
 Cili 56, 492  
 — olfactivi 1119  
 — senzoriali 1060  
 Cilindrax 1016  
 Cineradiografie cardiacă 280  
 Circulația muscularii scheletice 407—408  
 Circulație arterială 338  
 — capilară 379—381  
 — cerebrală 465  
 — coronariană 400—402  
 — fetală 892—896  
 — feto-placentară 912  
 — limfatică 397—399  
 — — pulmonară 421  
 — pulmonară 416  
 — renală 647, 648, 649  
 — venoasă 387—388  
 Circumducție 1007  
 Cisternă perinucleară 46, 49  
 Cistoscopie 714  
 Citocrom oxidază 475, 477, 626  
 Citocromi 475, 626  
 Citokine 734  
 Citoschelet 55, 62  
 Citozină 35  
 Citrulină 372, 638  
 Clearance 655, 692, 709  
 Clearance-ul PAH 710  
 — fosfaților 710  
 — glucozei 710  
 — inulinei 655, 709  
 — ureei 711  
 Clinostatism 596  
 Clonus 1059  
 Clor 31, 471, 612  
 Clorolab 1096  
 Clorură de sodiu ( $\text{NaCl}$ ) 678, 706  
 Coagulare 226, 227, 229, 230, 232, 233  
 — intravasculară diseminată (CID) 233, 238  
 Cobalt 32, 187, 512  
 Codifuziune (difuziune cuplată) 63  
 Codon 35, 37  
 Coeficient de absorbție 449  
 — — difuziune 449  
 — — elasticitate 433  
 — — extracție a  $\text{O}_2$  457  
 — — solubilitate 449  
 — — utilizare digestivă (CUD) 516  
 — — ventilație 444  
 — respirator 478  
 Coenzimă A 607, 624, 628, 798  
 Cohlee (mele) 1067  
 Colagen 225, 226, 950  
 Colagenază 569  
 Colagog 579  
 Colecistografie 583  
 Colecistokinin-pancreozimină (CCK-PZ) 538, 551, 552, 554, 566, 574, 575, 580, 582, 588, 593, 596, 820, 856—857, 1226  
 Coleretic 580  
 Colereză 575  
 Colesterol 59, 578, 606, 609, 610, C31—C32, 726, 772, 798  
 Colesterol esterază (colesterolază) 570, 606, 610  
 Colin acetiltransferază (CAT) 127  
 Colină 127, 505, 1022, 1156  
 Coloană Clarke 1055  
 Colon 523, 593  
 Colostru 918  
 Complex major de histocompatibilitate (MHC) 215, 216, 217, 219  
 Complexe imune 220  
 Complanță (capacitanță) 340, 346, 354  
 — pulmonară 434  
 Comportament alimentar 1219, 1222, 1227  
 — sexual 877—882  
 Concentrarea urinei 674, 676, 677, 678  
 Concentrație medie eritocitară (CHEM) 171  
 Condiționare instrumentală 1258—1260

Cndroblaste 949  
 Cndrocite 949  
 Cndrogeneză 748  
 Cndroitin sulfat 951  
 Cndroitină 416  
 Conductanță 110, 129, 130, 340  
 Conductibilitate 114—116, 264  
 Conducție 1292  
 Conectine 1253  
 Conștiență 1218—1219, 1247  
 Contractilitate 265, 337, 388, 975, 1329  
 Contractură 977  
 Conracție 138, 144, 975—977, 983  
 — izometrică 271, 395, 910, 981, 989, 1004  
 — izotonică 271, 395, 910, 981, 989, 1004  
 — în alungire 990  
 — tetanică 988  
 Conracții peristaltice 558, 589, 595  
 — tonice 558  
 Contratransport 63, 73—74  
 Convecție 454, 1292  
 Convergență 1185  
 Copilărie 921, 929  
 Coproporfirină 182  
 Coproporfirinogen 182  
 Coree 1129  
 Corion 414, 1116  
 Cornee 1079  
 Coronarconstricție 403, 404  
 Coronarodilatație 402, 403, 404  
 Corpi cetonici 41, 633, 638  
 Corpus albicans 790  
 — luteum 760, 764, 789, 795  
 Corpuseul Golgi 986, 1051, 1052  
 — Heinz 191  
 — Krause 1031, 1039  
 — Meissner 1031, 1039, 1041  
 — Nissl 1015  
 — Pacini 1031, 1039, 1041, 1051  
 — Ruffini 1031, 1039, 1051  
 Cortex auditiv 1071, 1072  
 — cerebral 1213  
 — motor 486, 1124  
 — somato-senzorial 1045  
 — vizual 1088  
 Corticoliberină (CRF) 746, 756, 776, 777  
 Corticosteroidi 725  
 Corticosteron 222, 773  
 Corticosuprarenală 770, 771  
 Cortizol 628, 754, 755, 772, 773—776, 823  
 Cortizon 773, 954  
 Corzi vocale 498  
 Cotransmițători 126, 1168  
 Cotransport 63, 77, 79  
 Creatin fosfatază 994  
 Creatinină 526, 706, 708

Creste mitochondriale 54  
 Crinofagie 53  
 Cristalin 1079, 1080, 1104  
 Cristaloidă 1080  
 Crom 33  
 Cromatină nucleară 47  
 Cromogranină 783, 1162  
 Cromomembrină 1162  
 Cromoproteine 34  
 Cromozom 47  
 Cronaxie 106  
 Crosa aortei 1031  
 Cupru 32, 197, 512  
 Cupulă 1060  
 Curară 1024, 1159  
 Curbă de disociere a CO<sub>2</sub> 472—473  
 — — — hemoglobinei 463, 464, 465, 468  
 — — — oxihemoglobinei 466  
 Cutie toracică 423

## D

Daltonism 1097  
 Debit arterial de O<sub>2</sub> 463  
 — cardiac 292, 293, 294, 299, 300, 339, 346, 348  
 — cerebral 405  
 — coronarian 400—401  
 — de scurgere 344  
 — respirator (DR) 444  
 — sistolic 292, 293  
 — venos de O<sub>2</sub> 463  
 — ventilator maxim (DVM) 444  
 Decametoniu 973  
 Decelerație 1313, 1314  
 Decompresie 1327, 1328  
 — hipobarică 1309  
 Defecație 597—599  
 Degenerescență 1018  
 Deglutiție 535—537, 898, 1129  
 Dehidroepiandrosteron 772, 781  
 5'-Deiodinază 804  
 Dendrite 1016  
 Deperdiție calorică 1324, 1325  
 Depolarizare 110, 257, 262, 263, 265, 971, 973  
 Derivații bipolare 305—308, 315  
 — precordiale 310, 316  
 — unipolare 305, 308, 309, 310, 316  
 Derm 720  
 Dermatome 1235  
 Dermatoză 736  
 Descărcare repetitivă 113  
 Deshidratare celulară 155, 1229  
 — extracelulară 155  
 — globală 155  
 Desmozom 720

Detrusor 714  
 Dexametazon 756, 773  
 Dezoxicorticosteron (DOC) 699, 700, 772, 773  
 Diabet 635, 813  
 Diacilglicerol 94, 128, 130, 699  
 Diafragm 421, 424, 425  
 Diapedeză 202, 208  
 Diartroze 959  
 Diastaze 586  
 Diastazis 286, 290  
 Diastolă 290, 281, 285  
 — ventriculară 281  
 Dicromatism 1095  
 Dienecefal 1212  
 Diferență arterio-venoasă (DAV) 462, 464  
 2,3-Difosfoglicerat (2,3-DPG) 465, 466, 467, 468  
 Difuziune 445, 447, 450, 453, 454, 455, 456, 1654  
 — facilitată 63, 73  
 — simplă 63, 72  
 Digestia bucală 521, 524  
 — gastrică 521, 538  
 — glucidelor 600—601  
 — intestinală 521, 567, 586  
 — lipidelor 605  
 — proteinelor 603  
 Digestie 520  
 Digliceride 607  
 Dihidroli 42  
 Dihidrotestosteron 798, 799  
 Dihidroxiacetona 39  
 1,25-Dihidroxicolecalciferol 612, 829, 830, 831  
 Dihidroxiifenilalanină (DOPA) 723, 765, 782  
 Diizopropilfluorofosfat (DFF) 973  
 Dilatație cardiacă 290  
 Diluția urinei 673  
 Dimeri 60  
 Dineină 57  
 Dinți 530  
 Diplopie 1094  
 Dipol electric 42  
 — — cardiac 303, 304  
 Disartrie 1147  
 Disbarism 1312, 1323  
 Disc Merckel 1031, 1039  
 Discriminare spațială 1046  
 Discromatopsie 1090, 1097  
 Discuri anizotrope (A) 133, 248  
 — intercalare 248  
 — izotrope (I) 133, 248  
 Disgeuzie 1111  
 Dispozitive contractile 57  
 Distres 1282  
 Distensibilitate 387—388

Disurie 718  
 Diureză 374, 694, 695, 696, 698, 704  
 — osmotică 667  
 — reflexă 330  
 Divergență 1185  
 DOPA 723, 765, 782, 1160  
 Dopa decarboxilază 495, 782  
 Dopachinonă 723  
 Dopamin beta-hidroxilază 782, 783  
 Dopamină 129, 404, 764, 782, 783, 1024, 1167, 1222, 1224  
 Duocrinină 588  
 Duoden 523, 567, 583  
 Durere 915—916, 1230, 1231, 1234—1240, 1244, 1245

## E

Ebluisare 1092  
 Echilibru acido-bazic 163, 164, 165, 167, 679, 684, 915  
 — Donnan 63, 74—75, 102  
 — glomerulo-tubular 692  
 — hidric 153  
 — hidroelectrolitic 160  
 — Starling 160, 163, 427  
 — termic 1290  
 Echinococoză 173  
 Echocardiografie 297—298  
 Echografie 280, 298  
 Ecuație Henderson-Hasselbach 164, 683  
 Edem 381, 394, 399  
 — cerebral 407  
 — pulmonar 357, 454, 455, 456  
 — renal 707  
 Efect Bohr 464, 465, 466, 467, 468, 473  
 — Bossi-Bernardi 466, 468  
 — Haldane 470, 473  
 Efort (izometric, izotonic) 1330  
 Elastanță pulmonară 434  
 Elastază 569  
 Elasticitate 335, 388, 981  
 Elastină 34  
 Electrocardiografie 302  
 — endocavitară 323—324  
 Electrocardiogramă (ECG) 280, 301, 302  
 Electroencefalogramă (EEG) 1206, 1207, 1208, 1267—1271  
 Electrogustometrie 1114  
 Electromiogramă 981  
 Electronervogramă 117  
 Electrotonus 107  
 Endocard 252  
 Endocitoză 63, 80  
 — absorbtivă 52  
 Endolimfă 1070  
 Endometru 882  
 Endomisium 983



Endoperonizi 201, 873  
 Endorfine 866, 867, 1240, 1241, 1242, 1254  
 Endost 957  
 Endotelină 333, 372  
 Endoteliu vascular 333  
 Enkefalină 869  
 Enkefaline 459, 566, 865, 1240, 1241, 1242, 1254  
 Enoftalmie 1103  
 Enterocite 584  
 Enterocrinină 587  
 Enterogastronă 554, 560, 593  
 Enteroglucagon 554, 860—861  
 Enterokinaze 568, 585, 587  
 Enterookintin 865  
 Enurezis 718  
 Enzimă de conversie (dipeptidil-carboxipeptidază) 370, 495, 496, 684, 854  
 Enzime glicolitice 570  
 — lipolitice 570  
 — lizozomale 201  
 — proteolitice 568  
 Epiderm 719  
 Epilepsie 1269, 1271  
 Epimisium 983  
 Epistaxis 237  
 Epitopi 211, 212, 217, 218, 219, 220  
 Erepsină 589, 603  
 Ergonomie 996  
 Eritrocaterază 189  
 Eritrocit 177  
 Eritrogenină 688  
 Eritrolab 1096  
 Eritron 175  
 Eritropoietină 176, 177, 178, 371, 687—688  
 Eritropoietinogen 178  
 Eritropoieză 174, 175—180, 687, 688  
 Eritropsină (purpur retinian) 1090  
 Esofag 522, 523, 536, 537  
 Estradiol 772, 790, 794, 795, 797, 801  
 Estriol 790  
 Estronă 790  
 Eucariote 45  
 Eumelanină 723  
 Eustres 1281, 1282  
 Evaporare 63, 153, 1292—1293  
 Excitabilitate 99—100, 255, 970, 974  
 — neuronală 101  
 Excitant 99  
 Excreție tubulară 658  
 Exocitoză 51, 63, 80  
 Expirație 422, 440  
 Expulzie 910  
 Extensibilitate 387—388  
 Extensie 1007  
 Exteroceptori 1033, 1038  
 Extrasistolă 260  
 Ezerină 572, 587, 973, 1104, 1158

## F

Facilitare 1186  
 Factor antianemic (extrinsec, intrinsec) 188, 541, 542  
 — antihemofilic (A, B, C) 228, 229  
 — de activare a macrofagelor (MAF) 205  
 — — agregare plachetară (PAF) 490, 491  
 — — creștere nervoasă (NGF) 1019  
 — — inhibare a migrării macrofagelor (MIF) 205  
 — — necroză celulară (TNF) 209, 217  
 — — endotelial de relaxare (EDRF) (monoxid de azot) 333, 371, 372, 403, 1029  
 — hipnogen 1214  
 — inhibitor al prolactinei (PIF) 746, 764, 919  
 — natriuretic atrial (ANF) 154, 254, 255, 373—374, 701, 702, 849, 871—873  
 Factori abiotici 1277  
 — anticoagulanți 227, 233  
 — biotici 1277  
 — de creștere 81  
 — plachetari ai coagulării 223, 225, 227, 230  
 — plasmatici ai coagulării 223, 227  
 — procoagulanți 223, 227  
 Fagocite 208  
 Fagocitoză 52, 63, 80, 199, 208, 209  
 Fago-lizozom 200, 208  
 Fagozom 200  
 Faringe 522, 536  
 Fascia aderens 248  
 Fascicul Burdach 1052  
 — cortico-medular 1136  
 — — nuclear 1136  
 — Goll 1052  
 — His 252  
 — spino-cerebelos direct (Flechsig) 1053, 1055  
 — — încrucișat (Gowers) 1053, 1055  
 Fatigabilitate 1185  
 Fază izometrică 283  
 — izotonică 284  
 Feed-back 147, 740, 741  
 Fenilalanină 129, 507  
 Fenomen Arthus 201  
 — Bernouilli 498  
 — de adaptare 1033, 1038, 1087  
 — — contrast 1094  
 — — fuziune 1092  
 — — „licărire” 1092  
 — — reverberație 1183  
 — — „scăpare” (*escape*) 329, 368, 1174  
 — Hamburger 166, 167, 471  
 — în „scară” (Bowditch) 261  
 — Orbelli 993  
 — Purkinje 1096  
 — stimulator de colonii (CSF) 177  
 Feritină 176, 183, 184, 186, 612

Fibre alimentare 513, 596  
 — de colagen 334  
 — elastice 334  
 — musculare netede 141, 335  
 — — scheletice 132  
 — — nervoase amielinice 114, 115, 1016, 1017  
 — — mielinizate 115, 1016  
 Fibrilație (atrială, ventriculară) 322, 974  
 Fibrină 225, 226, 227, 228, 230, 232, 233, 234  
 Fibrinogen 173, 223, 225, 226, 227, 228, 232  
 Fibrinoliză 225, 238  
 Fibroblăști 226, 950  
 Fibronectină 59, 60, 209  
 Ficat 574, 617, 618, 899—900  
 Fier 32, 181, 183—187, 461, 464, 465, 512, 612, 613, 902  
 Filagrină 721  
 Filamente 56  
 Filtrare glomerulară 649, 652—657  
 — transcipulară 455  
 Fiziologie aerospațială 1304  
 — ambientală 1275  
 Flageli 56  
 Flavoproteine (FAD, FMN) 475, 541, 626  
 Flebografie 713  
 Flebogramă 280, 394—395  
 Flebomanometru 393  
 Flexie 1007  
 Floră intestinală 596, 597  
 Fluor 32, 512  
 Fluorocortizon 778  
 Flutter arterial 322  
 Folicul 760, 789, 795  
 Fonație 497—500  
 Fonocardiogramă 280, 286  
 Fonogramă 500  
 Forbol esterii 95  
 Formă combinată a CO<sub>2</sub> 470  
 — — — O<sub>2</sub> 460  
 — dizolvată a CO<sub>2</sub> 470  
 — solubilă a O<sub>2</sub> 458  
 Formațiune reticulată 1130, 1176, 1179, 1210—1211, 1238, 1247  
 Formulă Arneth 195  
 Forță de difuziune 102  
 — electrostatică 102  
 — gravitațională 390  
 — musculară 990—991  
 Fosfatază alcalină 209, 586  
 Fosfatide 40  
 Fosfatidilinozitol 94  
 Fosfaturie 828  
 Fosfocreatină 622, 978, 994, 1332  
 Fosfodiesterază 92, 93, 94, 490  
 Fosfoinozolid 571

Fosfolipază A (PLA) 92, 95, 130, 873  
 — C (PLC) 94, 128, 130, 699  
 Fosfolipide 58, 438, 578, 609, 633  
 Fosfomioinozitol 225  
 Fosfoproteine 34  
 Fosfor 31, 512, 825, 901  
 Fosforilare oxidativă 53, 269, 475, 476, 477, 494, 626, 979  
 Fotoni 1091  
 Fotoreceptori 1082  
 Fotorecepție 1089  
 Fovea centralis 1081  
 Fragment constant (Fc) 214, 219, 220  
 — de legare a antigenului (Fab) 214, 220  
 Frison termic 1295  
 Fructoză 39, 586, 601, 603, 622  
 Funcție batmotropă (excitabilitate) 255, 327  
 — cronotropă (ritmicitate) 263, 327  
 — dromotropă (conductibilitate) 264, 328  
 — inotropă (contractilitate) 265, 328  
 — tonotropă (tonicitate) 328  
 Fus neuro-muscular 982, 1051, 1057

## G

Galactoză 39, 586, 601, 603, 622  
 Ganglion Andersch 1109  
 — ciliar 1101  
 — Corti 1069, 1070  
 — Ehrenritter 1109  
 — Gasser 533, 1101  
 — Scarpa 1060, 1061  
 Ganglioplegice 419, 1158  
 Gastrină 538, 545, 547, 549, 550, 551, 552, 553, 566, 573, 574, 580, 582, 591, 593, 596, 813, 820, 832  
 Gastroferitină 186  
 Gaze inerte 453  
 Gândire 1260—1262  
 GDP 89, 90  
 Gelatinază 541, 544  
 Gelatină 544  
 Gene 88, 89, 146, 214, 219  
 Genom 46  
 Gestație 888—891  
 Gigantism 748, 953  
 Glandă epifiză 834, 837  
 — hipofiză 741—745  
 — tiroidă 198  
 Glande Bowman 1116  
 — bronșice 413, 414  
 — Brünner 585, 587  
 — endocrine 737  
 — gastrice 540  
 — Lieberkühn 585, 587  
 — mamare 764, 769, 916, 917, 918  
 — parietale 529  
 — parotide 524, 528

Glande sebacee 726  
 — sublinguale 525, 528  
 — submaxilare 524, 528  
 — sudoripare 727—730  
 — suprarenale 770  
 Glicemie 39, 663, 822, 823  
 Glicerină 608  
 Glicerokinază 608  
 Glicerol 605, 607, 608, 628, 630, 633  
 Glicerolfosfatide 40  
 Glicină 604, 1028, 1168  
 Glicocalix 62  
 Glicogen 39, 603, 608, 622, 623, 815, 822, 1333  
 Glicogenoliză 622, 623, 819, 978  
 Glicolipide 40, 59  
 Glicoliză 53, 270, 475, 623, 624, 627, 979, 1334  
 Glicoproteine 34, 59  
 Glicozaminoglicani 950  
 Glicozurie 663, 697, 1301  
 Glisare 139, 144, 977, 1007  
 Globină 180, 182, 576  
 Globuline 34, 173, 637  
 Globus pallidus 1129, 1223  
 Glomerul 644, 649, 652  
 — olfactiv 1117  
 Glomerulonefrită 705  
 Glucagon 329, 551, 566, 580, 623, 812, 819—820, 823  
 Glucide 39, 59, 223, 503, 504, 514, 515  
 Gluconeogeneză 628, 638, 774, 775, 319, 820  
 Glucostat 1221  
 Glucoză 39, 270, 586, 601, 602, 622, 623, 624, 627, 628, 815, 817, 818, 821, 822, 823, 934  
 Glucoză 6-fosfat 622, 623  
 Glucozo 6-fosfatază 622  
 Glucuronil transferază 577  
 Glutamină 682  
 Glutation 34  
 GMP ciclic 93, 128, 130, 372, 702, 933, 1023, 1167, 1210, 1254  
 Gonade 788  
 Gonadoliberină (GnRH) 746, 762, 764, 795, 801  
 Gonadotrofine (LH, FSH) 755—762, 789, 793, 794, 795, 798, 799, 800, 801, 919  
 — corionice 763, 799, 801, 836  
 Granulocite 195  
 — bazofile 194, 202  
 — eozinofile 194  
 — neutrofile 194, 734  
 — polinucleare 194  
 Granulomer 223  
 Granulopoietină tisulară 197  
 Granulopoieză 194, 195, 196, 198  
 Greață 560, 561  
 Greutate moleculară 34  
 Grosime eritrocitară medie (GEM) 171  
 Grupe sanguine 192  
 GTP 88, 90  
 Guanilat ciclază 92, 93, 94, 128, 130, 372, 1254  
 Guanină 35  
 Gușă 757, 758

## H

Haptene 211, 212  
 Haustre 594  
 Helicotremă 1067  
 Heliu 1326  
 Hem 180, 181, 182, 185, 461, 462, 464  
 Hematie 169—172, 180, 470, 471, 472  
 Hematocrit 156, 342, 648  
 Hematom retroplacental 911  
 Hematopoieză 174  
 Hemeralopie 1090  
 Hemianopsie 1089  
 Hemodiluție 172  
 Hemofilie 237  
 Hemoglobină 172, 180, 458, 460—471, 576, 578  
 — „A” 182, 463  
 — „C” 183  
 — embrionară („U”) 183  
 — eritrocitară medie (HEM) 171  
 — fetală 183, 463, 1881  
 — redusă 172, 462  
 — „S” 183  
 Hemoglobinopatii 183  
 Hemoliză 170, 189—191  
 Hemoragie 223, 224, 237, 394  
 — cerebrală 497  
 Hemosiderină 183  
 Hemostază 221, 223, 224, 225, 226, 233, 235, 237, 911  
 Heparină 230, 234, 235, 496  
 Heterofagie 52  
 Heteroproteine 34  
 Heterozide 39  
 Hexametoniu 859, 1024  
 Hexokinază 816  
 Hialoplasmă 223  
 Hialuronidază 698  
 Hidrogen 30, 358, 384, 475, 476, 477  
 Hidropenie 768  
 17-Hidroxicorticosteroizi 774  
 Hidroxiprolină 604  
 Hiperaciditate 556  
 Hiperaldosteronism 687  
 Hiperalgie 1234, 1245, 1246  
 Hiperbarism 172, 1321  
 Hipercalemie 827, 831  
 Hipercapnie 330  
 Hiperemie 337, 338, 379, 383, 385

Hiperextensie 1008  
 Hiperfagie 1220  
 Hiperlglicemie 751, 819, 820, 823, 1301  
 Hiperhidratare 155, 657  
 — celulară 155  
 — extracelulară 155  
 — globală 155  
 Hiperkaliemie 779  
 Hipermetropie 1080  
 Hipernatremie 779  
 Hiperosmie 1121  
 Hiperosmoză 154, 768  
 Hiperoxie 1323  
 Hiperparatiroidism 828  
 Hiperpnee 486, 1336, 1337  
 Hipersensibilitate de denervare 974  
 — întârziată 204  
 Hipertensiune 346, 348, 360, 361, 364, 366, 368, 370, 687, 690, 778  
 Hipertiroidie 758, 808  
 Hipertonie osmotică 1228  
 Hipertrofie cardiacă 291  
 — musculară 995  
 — ventriculară 1303  
 Hiperventilație pulmonară 334  
 Hipervolemie 154, 159, 779  
 Hipoaciditate 556  
 Hipocalcemie 831, 832, 833  
 Hipocamp 1223  
 Hipocapnie 458  
 Hipocromie 171, 172  
 Hipoderm 720  
 Hipofizectomie 742, 743, 750  
 Hipofofatemie 827, 833  
 Hipogeuze 1111  
 Hipoglicemie 547, 751, 815, 820, 823  
 Hipokaliemie 778, 779  
 Hipomagneziemie 831  
 Hiponatremie 779  
 Hipoosmie 1121  
 Hipoosmoză 154, 768  
 Hipoparatiroidism 31  
 Hipotalamus 362—363, 486, 547, 554, 699, 743, 756, 1149—1151, 1178, 1223, 1239, 1247  
 Hipotensiune 346, 360, 368, 369, 370, 374  
 Hipotiroidie 807, 808  
 Hipovolemie 155, 159, 1229  
 Hipoxemie 458  
 Hipoxie 177, 226, 330, 385, 402, 403, 420, 687, 688, 913, 1240, 1297, 1300, 1301, 1302  
 Histamină 143, 202, 210, 369, 385, 396, 399, 420, 490, 538, 552, 553, 554, 565, 580, 842—843, 1026—1027, 1168, 1232  
 Histereză pulmonară 434, 435  
 Histidină 369, 507, 842, 1027  
 Histone 34, 47  
 Ioloproteine 34

Holozide 39  
 Homeostazie 145—147, 149, 358, 376, 379, 643, 1175, 1277—1282  
 Homeoterme 160  
 Homunculus 1124  
 — senzitiv 1046  
 Hormon adrenocorticotrop (ACTH) 725, 752—756, 776, 777, 778, 865, 913, 1254  
 — de creștere (somatotrop, STH) 530, 639, 747—752, 798, 809, 823, 917, 953  
 — lactogen placentar 917  
 — melanotrop (MSH) 723, 765  
 — paratiroidian (PTH) 702, 703, 823, 826—832, 833, 953  
 — tireotrop (TSH) 757—759  
 Hormoni 81, 737, 738  
 — adenohipofizari 745  
 — anabolizanti 37  
 — androgeni 198, 633, 724, 725, 727, 761, 798, 913  
 — catabolizanti 37  
 — corticoadrenali 330, 771—772, 774, 913, 1296  
 — estrogeni 222, 633, 706, 724, 725, 727, 751, 760, 761, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 798, 886, 907, 917, 919  
 — gastro-intestinali 818, 856  
 — glucocorticoizi 635, 639, 753, 771, 774—777  
 — gonadotropi 759  
 — hipofizotropi hipotalamici 745  
 — locali 81, 738, 841  
 — medulosuprarenali 781—782  
 — mineralocorticoizi 771, 777  
 — retrohipofizari 766  
 — sexoizi 781, 954  
 — tiroidieni 628, 633, 635, 725, 727, 729, 808—812, 913, 953, 1296

## I

Icter 578, 705  
 — neonatal 921  
 Idiotip 220  
 Ileon 523, 583  
 Imersie 1325  
 Imponderabilitate 1315—1318  
 Imunitate activă 220, 221  
 — artificială 220  
 — celulară 207  
 — naturală 221  
 — nespecifică 206, 207, 208  
 — pasivă 221  
 — specifică 206, 207  
 — umorală 207, 220  
 Imunogen 211  
 Imunogenitate 210, 211, 212  
 Immunoglobuline 213, 214, 219, 220, 493, 994

Incluziuni celulare 57  
 Indice cardiac 299, 300  
 — de culoare (valoare globulară, VC) 171  
 — Tiffeneau 44, 445  
 Inervație motorie 986  
 — parasimpatică 716, 1101, 1153, 1171, 1174, 1175  
 — — a inimii 326—327  
 — — plămânului 421—422  
 — senzitivă 985—986  
 — simpatică 716, 1101, 1153, 1171, 1174, 1175  
 — — a inimii 325—327  
 — vegetativă 1154, 1155  
 Inexcitabilitate electrică 121  
 Infarct miocardic 405  
 Inflamație 385  
 Inflexie 1007  
 Inhibină 794, 797, 798  
 Inhibiție laterală 1043, 1044  
 — presinaptică 132, 1043  
 — recurentă 132, 1044  
 — Vedenski 118  
 Inimă 245  
 Inozitol trifosfat 94, 128, 130, 699, 1167  
 Inspirație 422, 439  
 Insuficiență cardiacă 394  
 — renală 708  
 — respiratorie 439  
 Insule Langerhans 813  
 Insulină 329, 547, 554, 623, 630, 635, 702, 750, 813, 818, 822, 823, 954  
 Integrare somato-vegetativă 1038, 1177  
 — vegetativă 1176  
 Inteligență 1260  
 Interfază 56  
 Interferon 209, 217, 493, 734  
 Interleukine 209, 215, 217, 734  
 Interneuron 1017  
 Internod 115  
 Interoceptori 1030  
 Intervale (ECG) 312, 313, 317  
 Intimă 962  
 — vasculară 333, 335  
 Invertază 586  
 Iod 32, 512, 757, 802, 803, 811, 812  
 Iodopsină 1090  
 Ionofori 63  
 Ionogramă sanguină 709  
 Iradiere 1186, 1291—1292  
 Ischemie 320, 370, 396, 1243  
 Istm oro-faringian 538  
 Izoonie 155  
 Izoleucină 507  
 Izomaltaze 601  
 Izoprenalină 488  
 Izorenine 685  
 Izostenurie 705, 713

Izotonie 155, 704  
 Izovolemie 704

## I

Invățare 1255—1256

## J

Jejun 523, 583  
 joncțiuni celulare 80  
 — de contact 143  
 — difuze 143  
 — neuro-musculare 122, 986, 987

## K

Kalicreină 229, 369, 371, 385, 493, 525, 692, 852, 853, 854  
 Kalicreïnogen 369, 852, 854, 856  
 Kalidină 852, 853  
 Keratină 721  
 Keratinizare 720  
 Keratinocit 719, 720, 734  
 Keratinozom 721  
 Keratită 1079  
 Keratogeneză 721  
 Kinemogramă 1009  
 Kinestezie 1055  
 — articulară 1056  
 — musculară 1056  
 — tendinoasă 1058  
 Kininază 852  
 Kinine 229, 697, 852, 753, 856  
 Kininogen 229, 231, 369, 691, 852, 853, 856  
 Kininogenaze 852

## L

Labferment (presură, cheag) 543, 604  
 Labirint membranos 1059  
 Lactație 763, 769, 918, 919, 920  
 Lactază 586, 601  
 Lactic dehidrogenază 706  
 Lactoferină 208, 209  
 Lactoză 586, 601  
 Lamină fibroasă 46  
 Lanț nuclear 1052  
 — respirator 269  
 Lanțuri grele (H) 213, 214, 215  
 — ușoare (L) 213, 214, 215  
 Laringe 497  
 Latență 1185  
 LATS 758, 811  
 Lecitinază 570, 605  
 Lecitină 438, 578, 633  
 Legătură peptidică 36

Legea Boyle-Mariotte 446  
 — Dalton (presiunilor parțiale) 445  
 — Franck-Starling 273  
 — Gay-Lussac 446  
 — Hagen-Poiseuille 649, 650  
 — Henry 446, 470  
 — inexcitabilității periodice 258  
 — Laplace 650  
 — Nernst 102, 103  
 — perioadei refractare 1077  
 — „totul sau nimic” 261, 1077  
 — Van t'Hoff 455  
 Leptocitoză 173  
 Leu-enkefalină 866  
 Leucin aminopeptidază 569, 603  
 Leucină 603  
 Leucocidine 199  
 Leucocite 193, 194, 208  
 Leucocitoză 194  
 Leucopenie 194  
 Leucotoxine 199  
 Leucotriene 209, 490, 495, 873, 875, 876  
 Leziune 320  
 Liberine 743, 746  
 Lichid amniotic 888, 898  
 — cefalorahidian 1273—1274  
 — endolinfatic 1060  
 — follicular 760  
 — pleural 427, 428  
 — sinovial 963  
 Limbaj 1261  
 Limfate 397, 398  
 Limfă 398  
 Limfocite 194, 205, 207  
 — „B” 204, 205, 207, 210, 212, 213, 215, 217, 218, 219  
 — „T” 204, 205, 207, 210, 212, 215, 216, 217, 733  
 — citotoxice (Tc) 216  
 — — helper (Th) 217, 218, 219, 220  
 — — supresoare (Ts) 216, 217, 220  
 Limfokine 205, 215, 219  
 Linie M 133, 134  
 — Z 134  
 Lipază gastrică 543, 605  
 — intestinală 586  
 — pancreatică 570, 605  
 — salivară 525  
 Lipide 39—41, 58, 223, 504, 505, 506, 514, 515, 629  
 Lipogeneză 41, 494  
 Lipoliză 41, 494  
 Lipopexie 494  
 Lipoproteine 34, 631  
 Lipostat 1227  
 Lipotropine 745  
 Lipoxigenază 873, 876  
 Lipoxine 490, 491  
 Lizină 507, 818

Lizolecitină 190  
 Lizozim 200, 208, 209, 493, 525, 544  
 Lizozomi 51—53, 208, 209  
 Lob floculo-nodular 1134  
 Lobuli hepatici 574  
 — pulmonari 416  
 Locomoție 947—948, 995, 1002—1006  
 Locus coeruleus 1223  
 Lucru mecanic cardiac 300, 301  
 Luteoliză 789

## M

Macrocitoză 171  
 Macroelemente 29, 30  
 Macrofage 202, 203, 204, 205, 215, 219, 225  
 — alveolare 492  
 Macroglie 1017  
 Macropinocitoză 63, 80  
 Macula aderens 248  
 — densa 651  
 — lutea 1081, 1093  
 Magneziu 32, 202, 512, 612  
 Maltază 586, 601  
 Maltoză 586, 600, 601  
 Mandibulă 531  
 Mangan 32  
 Markeri CD 216, 217, 218  
 Masa celulelor parietale 553  
 Masticatie 530—534  
 Mastocite 194, 202, 733, 843  
 Matrice citoplasmatică 45, 48  
 Măduvă osoasă 957  
 — spinării 1130, 1151, 1238  
 Mecanism reflex condiționat 530, 546  
 — — necondiționat 529, 546  
 Mecanoreceptori 1030, 1031, 1040  
 Mediatori chimici 123, 124, 126, 747, 752  
 — 794, 1019, 1021  
 Mediație adrenergică 1024, 1160  
 — colinergică 1022, 1156  
 — dopaminergică 1167  
 — purinergică 1029  
 Mediu extracelular 45  
 — hiperbaric 1321  
 — intern 149  
 Medulină 689  
 Medulosuprarenală 770, 771  
 Megacarioblast 221  
 Megacariocit 221, 222, 228  
 Melanină 722, 765  
 Melanocit 722, 765  
 Melanogeneză 722—724  
 Melanozom 722, 765  
 Melatonină 834, 835, 837, 838, 845  
 Membrană alveolo-capilară 409, 414—415, 447  
 — bazilară 1067, 1069, 1070  
 — celulară (plasmalemă) 45, 57, 58

Membrană eritocitară 188  
 — excitabilă 100  
 — filtrantă glomerulară 652  
 — inexcitabilă 100  
 — intracelulară 45  
 — neuronală (nucleoplasmă) 46  
 — — postsinaptică 120, 1020  
 — Reissner 1067  
 — tectoria 1069  
 — Z 133, 248  
 Memorie 1249—1255  
 Menopauză 796, 942  
 Menstruație 790, 794, 795  
 Meromiozină 136, 977  
 Mers 1009  
 Metabolism aerob 1304  
 — anaerob 1304  
 — bazal 640—642, 900  
 — hidrocarbonatelor 617, 622, 914  
 — intermediar 621  
 — lipidelor 617, 628, 914  
 — proteinelor 618, 636, 914  
 Metamielocit 195  
 Metanefrină 784  
 Met-enkefalină 866, 1162  
 Methemoglobină 172, 189  
 Metilprednison 773  
 Metionilkalidină 852, 853  
 Metionină 507  
 Metodă Astrup 164  
 — Fick 296, 709  
 5'-Metoxitriptamină 845  
 Mg<sup>2+</sup>-ATPază 258  
 Miastenie 973  
 Miceli 59, 606  
 Microcitoză 171  
 Microelemente 29  
 Microfagocitoză 63  
 Microglie 1017  
 Micropinocitoză 63, 80  
 Microtrabecule 55, 204  
 Microtubuli 55, 56  
 Micțiune 715  
 Midriază 1099, 1100, 1101, 1102, 1103  
 Mieloblast 195  
 Mielocit 195  
 Mieloperoxidază 209  
 Mineral osos 951  
 Mineralizare 951, 952  
 Miocard 246, 400  
 Miofibrile 133, 968  
 Miofilamente 133, 248, 267  
 Mioglobină 969, 993, 1304  
 Miokinază 994  
 Miometru 905, 908  
 Miopie 1080  
 Mictorie 973  
 Mioză 1099, 1100, 1101, 1102, 1103

Miozină 133, 134, 135, 143, 223, 248, 267,  
 269, 971, 975, 976, 977  
 Mișcări automate (involuntare) 1008, 1009  
 — voluntare 1008  
 Mitochondrie 53—55  
 Model în „mozaic lichid” 61  
 Molibden 33  
 Monoamine biogene 842, 1225  
 Monoaminoxidază (MAO) 123, 129, 372,  
 495, 784, 1024, 1026, 1163  
 Monoblaste 202  
 Monocite 194, 202, 203  
 Monogliceride 606, 607  
 Monohidroliză 42  
 Monokine 215  
 Monomeri 60  
 Morfină 561, 867  
 Motilin 554, 566, 593, 862—863  
 Motilitate biliară 583  
 — esofagiană 537  
 — gastrică 557, 566  
 Motilitatea intestinului gros 594—596  
 — — subțire 588, 590  
 Motoneuroni 982, 986, 1131, 1136  
 Motricitate holokinetică 1124, 1126, 1127,  
 1136  
 — ideokinetică (telecinezie) 1124, 1136  
 Mucină 525, 544, 578  
 Mucinogen 524  
 Mucoasă bucală 522  
 — gastrică 523  
 — intestinală 523, 584  
 — olfactivă 115  
 Mucus 492, 541  
 Mugure gustativ 1031, 1106—1109  
 Murmur vezicular 497  
 Mușchi agoniști 984  
 — antagoniști 984  
 — neted 974  
 — scheletic 391, 407, 968, 974, 983, 984  
 — sinergiști 984  
 — subhioidieni 531

## N

NAD 475, 625, 627  
 NADP 475, 627  
 NADPH 628  
 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPază 75, 258, 661, 700, 806  
 Nanism hipofizar 743, 744, 746, 953  
 Narcoză 1323, 1324, 1326  
 Naștere 904, 911  
 Natriureză 373, 374, 690, 694, 695, 696  
 Necesari caloric 502—503  
 — de celuloză 513  
 — — glucide 503—504  
 — — lipide 504—506  
 — — minerale 508, 511—512  
 — — proteine 506—508

Necesar de vitamine 508, 509—511  
 — hidric 513  
 Necrotactism 203  
 Necroză 320, 396  
 Nefrectomie 690  
 Nefrogramă 713  
 Nefron 644  
 Neocerebel 1132, 1239  
 Neocortex 36, 1123  
 Neoretinol 1090  
 Neostigmină (prostigmină) 973  
 Nerv acustic 1076  
 — coarda timpanului 1109  
 — facial 538  
 — glosolaringian 360, 528, 538, 1109  
 — hipogastric 592  
 — intermediar Wriesberg 528  
 — Jacobson 528  
 — laringeu 538  
 — pneumogastric 360, 579, 587  
 — optic 1084, 1086, 1103, 1105  
 — rușinos intern 717  
 — splanhnic 572, 579, 587, 592, 596, 608  
 — trigemen 538  
 — vag 366, 537, 538, 580, 581, 587, 592,  
 596, 818, 820  
 — vestibular 1061  
 Neuroaminidază 177  
 Neuroblasti 1018  
 Neurofibrile 1015  
 Neurofilamente 1016  
 Neurofizică 767  
 Neurohipofiză 742  
 Neurokinină 489, 1028  
 Neuromediatorii 81, 126  
 Neuromodulatori 126  
 Neuron 101, 1014, 1015—1017, 1018  
 — motor 1017  
 — senzitiv 1017, 1031  
 Neuropeptid Y (NPY) 1168  
 Neurotensină 374, 865, 870—871, 1226  
 Neurotubuli 1016  
 Nevroglie 1015, 1017  
 Nexus 248  
 Nichel 33, 187  
 Nistagmus 1064  
 Nociceptori 1031, 1041, 1232  
 Nod Ranvier 1017  
 Nodul atrio-ventricular 251  
 — sinusal 251  
 Noradrenalină 129, 143, 366—367, 384,  
 404, 406, 407, 488, 565, 642, 782, 783,  
 785, 837, 838, 1024, 1102, 1160, 1161,  
 1162, 1165, 1166, 1297  
 Normetanefrină 784  
 Normoblast 176  
 Nou-născut 921—924  
 Nucleaze 585, 604  
 Nuclei bazali 898, 1128

Nucleol 47  
 Nucleoproteine 34  
 Nucleotidaze 604  
 Nucleotide 604  
 Nucleozidaze 604  
 Nucleozom 47  
 Nucleu 46—47, 1015  
 — accumbens 1223, 1224  
 — Bechterew 1055  
 — caudat 1129, 1213, 1223, 1224  
 — cuneatus 1042  
 — dorsal al vagului 490  
 — Edinger-Westphal 1101, 1103, 1151  
 — gracilis 1042  
 — paraventricular 743, 766  
 — subthalmic 1129  
 — supraoptic 743, 766  
 — ventral anterior 1223  
 — — postero-lateral 1044  
 — — medial 1044  
 — von Monakow 1053  
 Nucleul tractului solitar 362, 481, 484,  
 1109, 1212

## O

Obezitate 152, 1225, 1227  
 Oboseală musculară 992—993, 1341  
 — nervoasă 118, 1341  
 Ocitocină 141, 566, 768—770, 907, 909, 919,  
 1254  
 Ocluzie 1186  
 Octopamină 845  
 Olfactometrie 1122  
 Oligodendroglie 1017  
 Oligoelemente 32  
 Oligopeptide 34  
 Oligozide 39  
 Oligurie 703, 1301  
 Opioid 865—869, 1168  
 Opsină 1082, 1090  
 Opsuri 713  
 Opsonine 199, 200, 209  
 Ora serrata 1081  
 Organ Corti 1031, 1069  
 Organe 29  
 — efectoare 1184  
 — otolitice (utrículă, saculă) 1059, 1064  
 Organite celulare 45, 57  
 — — specifice 57  
 Ornitină 638  
 Ortostatism 996, 1000, 1001  
 Os 948, 956, 958  
 Oscilometru Pachon 350—351  
 Oseină 952  
 Osmolaritate 611, 675, 677, 768  
 Osmometru 163  
 Osmoză 63, 70—71, 542  
 Osteoblaste 826, 828, 833, 949

Osteocite 949  
 Osteoclaste 826, 828, 833, 949, 950  
 Osteogeneză 952  
 Osteoid 950  
 Osteoliză 826, 953, 954  
 Osteon 956  
 Osteoporoză 936, 954, 955  
 Osteosintează 826, 953, 954  
 Otolite 1060  
 Ovare 788  
 Ovocit 789  
 Ovogeneză 789  
 Ovul 760, 789  
 Ovulație 760, 789, 795  
 Oxid de carbon 462, 464, 469  
 Oxigen 30, 406, 407, 409, 450, 451, 457, 458—469, 473, 475, 478—479, 484, 627, 993  
 Oxihemoglobină 166, 181, 189, 462, 993  
 Oze 39  
 Ozide 39

## P

Paleocerebel 132  
 Paleocortex (rinencefal) 363  
 Pancreas 567, 812  
 Pantă limită 112  
 Papile gustative 522, 1106  
 Părageuzie 111  
 Parasimpatolitice 1138  
 Parasimpatomimetice 1158  
 Paratiroide 823  
 Paratop 214, 215  
 Parestezii 1245  
 Pavilionul urechii 1066  
 Păr 724  
 Părghii osoase 1004, 1005  
 Pedunculi cerebrali 1198  
 Pentagastrină 550  
 Pepsină 540, 543, 603  
 Pepsinogen 563, 603  
 Peptid inhibitor gastric (GIP) 551, 554, 859—860  
 Peptide 34  
 — opioide 1225  
 Percepție 1248  
 Perforine 210  
 Pericard 246  
 Pericardon 1015  
 Perilimfă 1070  
 Perimisium 983  
 Perioada răspunsului local gradat 259  
 Perioadă de latență 100, 109  
 — — revenire completă 260  
 — — parțială 260  
 — refractară 259, 974  
 — absolută 111  
 — relativă 111

Perioadă supranormală 259  
 Perist 957  
 Permeabilitate selectivă 104, 188, 969  
 Peroxizomi 55  
 pH 163—168, 466, 468, 915  
 pH-ul bilei 575  
 — gastric 541, 543, 544  
 — intestinal 585, 587  
 — pancreatic 567, 568, 569  
 — plasmei 163, 683  
 — salivei 525  
 — sanguin 164, 165, 167, 168  
 — urinar 679, 680, 682, 683, 705  
 Phaeomelanină 723  
 Piele 719, 731, 732, 735  
 Pigmentare 724, 765  
 Pigmenți biliari 190, 576  
 Pilocarpină 529, 587  
 Pilogeneză 725  
 Pilor 557, 559, 588  
 Pinocitoză 52, 63  
 Piramidă Malpighi 713  
 Pirimidine 147  
 Pirogen 201, 209  
 Piurie 705  
 Placă motorie 133, 987  
 Placentă 883—888, 906, 907, 912, 915  
 Plan anatomic 1006  
 Plasmakinine 34, 369, 396, 691, 692  
 Plasmă 151, 158  
 Plasmină 229, 234, 235, 496, 854  
 Plasminogen 235, 854  
 Plasmocite 207, 213, 218  
 Plasmocitom 159  
 Platicitoză 171  
 Plămân 411, 413, 415, 426, 454, 491—496  
 Pletismograf 355—356  
 Pleură 415, 427—428  
 Plex Auerbach 524, 563, 592  
 — cardiac 326  
 — Meissner 524, 563, 592  
 — mienteric 594  
 — solar 653  
 — venos peribronșic 415  
 — — submucos 415  
 Plexuri periviscerale 1154  
 — prevertebrale 1154  
 Pneumocite 412, 414  
 Pneumogramă 441  
 Pneumotorax 482  
 Podocite 652  
 Poikiloterme 1289  
 Polakiurie 718  
 Polaritate electrică 969  
 Policitemie 159, 178, 179  
 Policromatism 1095  
 Polidipsie 1228  
 Poliglobulie 157, 172, 1301, 1303  
 Polihexozamine 39

Poliozide 39  
 Polipeptid pancreatic 813, 821, 864—865  
 — vasoactiv intestinal (VIP) 374, 489, 551, 554, 566, 588, 593, 858—859, 1169  
 Polipeptide 1028  
 Poliurie 697, 705, 718  
 Poliuronide 39  
 Polizomi (poliribozomi) 37, 49  
 Pompă activă 63, 571  
 Pool mitotic 195  
 — neuronal 1186  
 Porfiropsină 1090  
 Porfobilinogen 182  
 Pori membranari 378  
 — nucleari 46  
 Postpotențial negativ 110  
 — pozitiv 110, 111  
 Postură 995—999, 1001, 1002  
 Potasiu 32, 403, 407, 512, 526, 612, 670  
 Potențare posttetică 121  
 Potențial de acțiune (PA) 86, 103, 109, 111, 138, 139, 141, 142, 143, 972, 1021, 1034  
 — — al fibrei miocardice 255, 258, 262, 263  
 — — compus 117  
 — — echilibru 103, 104  
 — — receptor 1033, 1034, 1035, 1036, 1182  
 — — repaus 101, 103, 104  
 — — al fibrei miocardice 255, 262  
 — electro-chimic 100  
 — postsinaptic excitator (PPSE, EPSP) 131, 1021, 1159  
 — — inhibitor (PPSI, IPSP) 132, 1021, 1159  
 Prag auditiv 1073, 1074  
 — de excitație 105, 1233, 1234  
 — gustativ 1112  
 — olfactiv 1121  
 Praxie 1127, 1145  
 Prednison 773  
 Pregnanolol 791  
 Presbiție 1080  
 Presiune arterială 345—348, 356—358, 694, 695  
 — atmosferică 1299  
 — barometrică 1307, 1311, 1312  
 — coloidosmotică (oncotică) 35, 152, 162—163, 380, 381, 393, 454, 455, 456, 653—654, 656, 659, 661, 693  
 — convergentă 353  
 — diastolică 349, 350, 351, 352  
 — diferențială (presiunea pulsului) 346, 347, 353  
 — divergentă 353  
 — hidrostatică 152, 380, 381, 392—393, 394, 454, 455, 653, 659, 661, 695  
 — intracapsulară (intrarenală) 654

Presiune medie 350, 353  
 — osmotică 70, 71, 152, 162—163, 455, 675  
 — parțială a O<sub>2</sub> și CO<sub>2</sub> 420, 445, 450, 451, 452, 458, 469, 470, 473, 474, 479, 485  
 — pleurală 428, 429, 430  
 — sistolică 349, 350, 352  
 — sistolo-diastolică 348  
 — venoasă 392  
 Presiunea vaporilor de apă 446  
 Presoreceptori (baroreceptori) 360  
 Proaccelerină 228, 231  
 Proantă 554  
 Probă cu fenolsulfonftaleină (PSP) 712  
 — — pilocarpină 730  
 — de diluție și concentrare 713  
 — Rosenthal 730  
 — Valsalva 390, 394  
 Procariote 45  
 Proconvertină 228, 231  
 Prodinorfină 866  
 Proenkefalina 866  
 Progesteron 724, 760, 761, 772, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 887, 906, 917  
 Prolactină (PRL) 763—764, 792, 801, 917, 918, 919  
 Prolină 604  
 Promegacariocit 221  
 Promielocit 195  
 Promonocit 202  
 Pronormoblast 176  
 Proopiomelanocortin 723, 745, 746, 752, 866, 888  
 Properdină 209  
 Proprioreceptori 1030, 1031  
 Prostaciline 371, 385, 403, 490, 494, 873, 876, 1232  
 Prostaglandine 154, 201, 209, 371, 385, 396, 419, 490, 494, 495, 553, 593, 689, 690, 691, 696, 697, 724, 797, 854, 873—876, 907, 1028, 1102, 1232  
 Protaminaze 569, 603  
 Protamină 34  
 Protein kinază A 93, 128, 130, 689  
 — — C 93, 94, 95, 128, 130, 699  
 Proteină C reactivă 209  
 Proteine 33—38, 59, 223, 506, 507, 514, 515, 636  
 — G 88—90, 93, 94, 128, 130  
 Proteinemie 707  
 Protein-tirozin fosfataze 97  
 Proteoglicani 950  
 Protide 34  
 Protodiastolă 285  
 Protoporfirină 182  
 Protrombină 227, 228, 230, 232, 239  
 Pseudopode 225, 947  
 Ptilină 600  
 Pubertate 796, 801, 928, 929

Puls arterial 350, 353—355  
— total (volumetric) 355  
— venos 394  
Punct izoelectric 35  
— proxim 1104, 1005  
— remotum 1105  
Purine 147  
Putamen 1129, 1223, 1224

R

Radicali liberi 201, 407, 459, 460, 933, 931  
Rahitism 954  
Rampă cohleară 1067  
— medie 1070  
— timpanică 1067  
— vestibulară 1067  
Randament cardiac 391  
Rata filtrării glomerulare 694  
Rație alimentară 513—520  
Răspuns celular 91, 100  
— local 100  
Reabsorbția apei 667, 668, 695, 698, 699  
— bicarbonatului 680  
— calciului 703  
— glucozei 663—664  
— magneziului 703  
— potasiului 668, 669  
— proteinelor 671  
— sodiului 665—667, 695, 700  
— tubulară 657, 658, 659, 661, 662, 694  
Receptori 81—88, 91, 1182  
— adrenergici 83, 130, 328, 329, 404, 483, 489, 490, 785, 786, 1024, 1163, 1164  
— colinergici 987, 1157  
— „M” (muscarinici) 83, 128, 328, 329, 488, 1023, 1158  
— „N” (nicotinici) 127—128, 329, 1023, 1158  
— dopaminergici 787, 1024, 1167  
— „H” (histaminici) 552, 553, 843, 1027  
— hormoni 739  
— „I” (de iritație) 482  
— „J” (juxtacapilari) 422, 482  
— kinestezici 1050  
— opioizi (Miu, Kappa, Delta, Sigma, Epsilon) 867, 868  
— pentru antigen (TCR) 217  
— purinergici 1169, 1170  
— senzitivo-senzoriali 1012, 1035—1036  
— serotoninergici 844, 1026  
Reciclare medulară 673  
Rect 523, 594  
Reflex ano-gastric 565  
— Aschner-Dagnini 361  
— auditiv de clipire 1129, 1197  
— auditivo-cefalogir 1066, 1197  
— auditivo-oculogir 1129  
— Babinski 923, 1193

Reflex Bainbridge 360, 393  
— Bezold-Jarish 360, 405  
— cornean de clipire 1079, 1129, 1196  
— Cushing 364  
— de acomodare la distanță 1199  
— — coborâre a mandibulei 534  
— convergență 1105  
— — extensie 1191  
— — încrucișată 1191, 1192  
— flexiune 1190  
— inflație 482  
— masticatie 1196  
— — pășire 1192  
— ridicare a mandibulei 534  
— — suclune 1196  
— duodeno-colic 595  
— entero-enteric 592  
— entero-gastric 560, 564, 565, 591  
— excitoinspirator 482  
— fotomotor 1102, 1103, 1198, 1199  
— gastro-colic 595  
— ileo-gastric 565, 590  
— inhibitoinspirator 482  
— iridoconstrictor 1079  
— lacrimal 1079, 1196  
— masticator 1129  
— maseterian 1196  
— mienteric 587, 592  
— Moro 923  
— Peiper 924  
— Phillipson 1192  
— salivar 1196  
Reflexe condiționate 1256—1258  
— cutanate 1193  
— de redresare 1139, 1132, 1201, 1202  
— exteroceptive 1180, 1187  
— interoceptive 1180  
— labirinto-kinetice 1202  
— mezencefalice 1137  
— miotatice 533, 534, 982, 998, 1059, 1188, 1189, 1190  
— oculo-cefalogire 1130, 1194, 1200  
— proprioceptive 1180, 1187, 1201  
— protuberanțiale 1196  
— pupilare 1130, 1198  
— somatice bulbare 1194  
— — medulare 1187, 1188, 1190  
— statice 1200, 1201  
— statokinetice 1130, 1131, 1201  
— vago-vagale 573  
— vegetative bulbare 1195  
— — medulare 1193  
— vestibulare 1201  
Reflux duodeno-gastric 588  
— gastro-esofagian 537  
Reglarea activității enzimactice 146  
— — inimii 324—328  
— bronhomotricității 487—491  
— circulației capilare 383—384

Reglarea circulației cerebrale 406  
— — coronariene 402—405  
— — venoase 396—397  
— deglutiției 538  
— evacuării bilei 581—582  
— funcției motorii a colonului 596  
— — renale 697  
— — secretoare a colonului 594  
— genetică 146  
— motilității biliare 579  
— — gastrice 562  
— — intestinale 591—593  
— presiunii arteriale 358—359  
— respirației 479—487  
— secreției biliare 579  
— — gastrice 545  
— — intestinale 587  
— — pancreatice 571  
— — salivare 528—530  
Relaxare (izometrică, izotonică) 140, 285, 395, 975—977  
Relaxin 889  
Remanentă 1092  
Renin-like 685  
Renină 369—370, 385, 667, 684  
Reninemie 685  
Reobază 106  
Repolarizare 110, 257, 262, 263, 971, 973  
Reprezentare 1248  
Reserpină 368  
Respirație 896—898  
— celulară (internă) 409, 411, 474  
— pulmonară (externă) 409, 410, 411  
— tisulară 473  
Retenție de urină 715, 718  
Reticul endoplasmatic 49—50  
— sarcoplasmatic 133, 250  
Reticulocit 176  
Retină 1079, 1089—1093, 1098  
Rețea Purkinje 252  
Revoluție cardiacă 279, 280, 289, 290, 291  
Rezervă alcalină 164, 708  
Rezistență globulară 188, 189  
— la flux 432  
— periferică 346, 432  
— pulmonară 431  
— tisulară 432  
— vasculară 339, 347  
Ribonucleaze 569  
Ribozomi 35, 37, 48—49  
Rigiditate de decerebrare 1139, 1131, 1202  
Rinencefal 1239  
Rinichi 643, 644, 645, 896  
Ritm cardiac (sinusal, nodal, idio-ventricular) 264, 363, 1335  
Ritmicitate 263  
Ritmuri circadiene (nictemurale) 1218, 1284, 1286

Rodopsină 1082, 1090  
Rotație 1007  
  
S  
Sac nuclear 1051  
Saculă 1059  
Salivă 524, 525—527, 1110  
Sarcomă 133, 248, 968  
Sarcomer 134, 248  
Sarcoplasmă 135, 968  
Sarcosomi 994  
Saturație în oxigen 462  
Saxitoxină (STX) 64  
Săruri biliare 575, 576, 578, 580, 606, 613  
— minerale 44  
Sânge 158—162, 935  
Scintigrafie renală 713  
Scizură Sylvius 566  
Scleroproteine 34  
Scoală calcarină 1098  
Scotom 1089  
Sebum 726, 727  
Secretină 538, 551, 554, 566, 573, 580, 582, 588, 593, 820, 857—858  
Secreția intestinului gros 593—594  
— — subțire 583  
— sucului intestinal 585  
Secreție biliară 574, 575, 578, 583  
— esofagiană 537, 538  
— gastrică 540, 555, 556  
— pancreatică 567, 570, 574  
— salivară 524  
— sudorală 728—730, 1295  
— tubulară 658, 662, 679—680  
Secusă 974, 988, 1004  
Sediment urinar 706—707  
Segmente (ECG) 312, 313, 316  
Seleniu 33  
Senescentă 931—945  
Sensibilitate exteroceptivă 1039  
— interoceptivă 1049—1050  
— mio-artrokinetică conștientă 1052—1053  
— — inconștientă 1054—1055  
— proprioceptivă 1050  
Senzatie 1248  
— auditivă 1074  
— cromatică 1096  
— de durere 1232  
— — foame 1220, 1221, 1222  
— — sațietate 1222  
— — sete 1228  
— gustativă 1108, 1110—1111  
— luminoasă 1092  
— olfactivă 1119—1121  
Serină 96, 1028  
Serin-treonin protein fosfataze 97



- Serotonină 143, 210, 223, 224, 225, 230, 330, 389, 385, 396, 403, 419, 420, 488, 490, 565, 593, 596, 825, 843—845, 1025—1026, 1168, 1215, 1243
- Sept interventricular 283
- Sferocitoză 173
- Sfigmogramă 280, 355
- Sfincter anal 598
- esofagian 537
- ileo-cecal 591
- Oddi 567, 579
- Sfingolipide 40
- Sfingomielină 40, 633
- Sfingozine 96
- Sialomucine 437
- Sialoree 529
- Siclemie 183
- Sigmoid 594
- Siliciu 33
- Simpatectomie 563, 592, 837
- Sinapsă 118, 121, 122, 1019, 1020
- Sinartroză 959
- Sincopă 1300
- Sincronizator 1285
- Sindrom carcinoid 844
- de preexcitare (WPW) 252
- Horner 1103
- nefrotic 705
- Sinereză 173
- Sinovială 962—963
- Sinus (corpuscul) carotidian 360, 1031
- Valsalva 213
- Sistem anex 1037
- Sistemul antigenic ABO 193
- chalon-antichalon 197
- complement 199, 209, 210
- cordoanelor antero-laterale 1047
- — posterioare 1042
- endocrin 901
- — difuz (APUD) 413, 585, 841, 842, 867
- energogen miocardic 269
- excito-conductor cardiac 251
- factorilor granulocitari 197
- fibrinolitice 854
- hipofizo-corticosuprarenal 198, 755, 906, 1175, 1333, 1339
- hipotalamo-hipofizar 743, 759, 762, 837, 1151
- imun 208, 210, 214, 220
- kininogenaze-kinine 852, 854
- limbic 486, 1223, 1265, 1266
- mesagerilor primari 80—81
- — secunzi 87, 91
- motor somatic 1013
- — vegetativ 1013
- nervos 900—901
- — extranevraxial 1011
- — intranevraxial 1011
- Sistemul nervos somatic 1011
- — vegetativ 698, 1011, 1147, 1148, 1149, 1152, 1170
- — neuro-muscular 967
- — parasimpatic 364, 488, 545, 563
- — renină-angiotensină 154, 370, 374, 376, 685, 687, 691, 696, 779, 846, 847, 849, 850, 851, 854, 1229, 1281
- — reticulo-endotelial 187, 202
- — senzitiv-senzorial 1012, 1029, 1102
- — simpatic 364, 488, 545, 563, 581, 587, 808, 818, 820
- — simpatico-adrenergic 362, 354—356, 686, 785, 788, 837, 1175, 1338, 1339
- — colinergic 365
- — spino-talamic 1042, 1047
- — tampon 165, 166
- — tubular transvers (STT) 972, 973
- — valvular cardiac 390—391
- — vascular 331—333
- Sisteme tampon 679, 681, 682
- Sistolă atrială 280, 281
- ventriculară 282
- — ectopică 322
- Situs 37, 81, 83, 86
- Sodiu 31, 511, 526, 611, 614
- Solubilitate 35
- Somatoliberină (STH-RH) 746, 752, 821
- Somatomedină 748, 749, 821, 953
- Somatostatin 551, 553, 566, 746, 752, 810, 813, 821, 861—862
- Somn 1202—1216
- lent 1206, 1209
- paradoxal 1206, 1207, 1208, 1210, 1213
- Sondă Einhorn 555, 566, 574, 583
- Spațiu extracelular 157
- hidric total 157
- intercelular (interstițial) 150, 157
- intracelular 150, 157
- intravascular (volemie) 150, 156
- mort 440, 441
- sinaptic 118, 1019
- Spectrină 62
- Spermatogeneză 760, 796, 798
- Spermatozoizi 761, 796, 797
- Spermă 797
- Spermiație 798
- Spermină 208
- Spike-potential 110
- Spirometru 441
- Splină 189
- Squalen 726
- SRSA 201, 490, 495, 875
- Statine 746
- Steatoză 606
- Stercobilină 577, 597
- Stercobilinogen 577, 578
- Stereotip dinamic 1143, 1144
- Sterile 40

- Steroidogeneză 765
- Stomac 523, 536, 539, 548, 557
- Pavlov 547
- Strănut 485
- Streptokinază 235
- Stres 755, 1279—1281
- Stria vascularis 1070
- Strie Hensen 248
- Stromă globulară 172
- Submersie 1319
- Substanță gelatinoasă Rolando 1236, 1238
- neagră 1223
- „P” 374, 489, 565, 566, 865, 869—870, 1028, 1168, 1232
- Substanțe anorganice 706
- antioxidante 934
- coronarodilatatoare 402
- emetizante 562
- hidrofile 42
- organice 705
- Suc gastric 540
- intestinal 585
- pancreatic 567
- Succinil coenzimă A (SucCoA) 181
- Sugar 924—930
- Sufiuri 343
- Sulf 30—31
- Sumație spațială 108
- temporo-spațială 1185
- Superoxid dismutază 459
- Suprafață eritrocitară medie (SEM) 171
- Surditate 1078
- Surfactant 412, 414, 435, 437, 438, 439, 492
- S**
- Șoc anafilactic 221
- hemolitic 191
- spinal 1131
- T**
- Taenia coli 594
- Tahicardie 360, 361, 402, 912, 1301, 1303
- Tahipnee 441
- Talamus 1236, 1239, 1247
- Taurină 1028
- Teacă de mielină 1016, 1017
- Schwann 1016, 1017
- Tehnică Westergreen 174
- Telangiectazie 236
- Telarhă 929
- Telogen 725
- Temperatură corporală 1288—1290, 1294, 1298
- Tendoane 983, 984
- Tensilon 973
- Tensiune superficială a apei 43
- Teoria autocatalizei (Seegers) 233
- cascadei enzimatică 230
- chimio-osmotică (Mitchell) 30
- cuantală 124
- inducției 700
- ionică 109
- permeazelor 700
- Termogeneză 642, 1281, 1290—1291
- Termoliză 1289, 1291
- Termoreceptori 1030, 1031, 1040, 1041
- Termoreglare 161, 983, 1340
- Test Adidis-Hamburger 704, 707
- Biggs-Douglas 239
- de toleranță la heparină 239
- Ellsworth Howard 710
- Hollander (insulină) 556
- Kaplan-Siloh 586
- Kay 553, 556
- Teste de fragilitate capilară 238
- trombocitare 238
- Testicule 796
- Testosteron 639, 761, 772, 781, 798—801
- Tetanie 828
- Tetanos 974
- Tetraetilamoniu (TEA) 64
- Tetrameri 60
- Tetrodotoxină (TTX) 64, 862
- Thalasemie 183
- Timină 35
- Timopietină 839
- Timozine 839
- Timp de circulație 396—397
- — coagulare 239
- — eiecție 347
- — sângerare 239
- — tromboplastină parțială 240
- — — activat 240
- Howell 239
- parietal 224
- plasmatic 225
- Quick 240
- trombocitar 225
- Timpan 1066
- Timulină 839
- Timus 206, 212, 216
- Tireoliberină (TRH) 746, 759, 810, 811
- Tireotrofină (TSH) 810, 811, 812, 913
- Tiroglobulină 802, 803
- Tiroidă 802
- Tiroidectomie 758
- Tirotropină placentară 888
- Tiroxină 329, 402, 639, 642, 757, 758, 802, 803, 804
- Tirozin hidroxilază 782, 783, 1024
- kinaze 96
- Tirozinază 722, 723
- Tirozină 757, 782, 802, 803, 1160
- Tonicitate 279, 981
- Tonofilamente 721

Tonus bronhomotor 432, 491  
 — capilar 382, 391—392  
 — muscular 982, 983  
 — uterin 910—911  
 — vascular 354  
 — venos 388  
 Trahee 412, 496  
 Transcitoză 63  
 Transcortină 773  
 Transferină 184, 186, 612  
 Transfuzie 191, 192, 193  
 Transport activ 63, 75—77, 104, 457, 527, 542, 602, 657, 662, 665, 666, 669, 670  
 — maxim 662  
 — pasiv 63, 70, 457, 527, 542, 602, 657, 662  
 — transmembranar 62—63  
 Transportori 68—70, 457  
 Travalu 904—911  
 — ventilator 433  
 Treonină 96, 507  
 Triadă Lewis 383  
 Tributirină 525  
 Trigliceride 586, 605, 607, 608, 629, 633, 726  
 Trihidroli 42  
 Triiodotironină ( $T_3$ ) 758, 802, 803, 804  
 Tripalmitină 40  
 Tripsină 177, 208, 568, 587, 603, 604  
 Tripsinogen 568, 587  
 Triptamină 845  
 Triptofan 177, 369, 507, 844, 1026  
 Trofoblast 883  
 Trombelastogramă 239, 240  
 Trombină 223, 225, 227, 228, 230, 232, 233, 234  
 Trombocite 221, 222, 223, 225, 230, 233, 238  
 Trombocitoză 223  
 Tromboflebită 391  
 Trombopenie 222, 223, 237  
 Tromboplastină 495  
 — neutrofilă 201  
 — plachetară 227  
 — plasmatică 229  
 — tisulară 228, 231, 232  
 Trombopoietină 177  
 Trombopoleză 221, 222  
 Trombostenină 223, 233  
 Tromboxani 201, 209, 225, 371, 372, 385, 403, 490, 495, 696, 873, 876  
 Trombus 223, 227, 228, 230, 233  
 Trompă Eustachio 1066  
 — uterină 789  
 Tropomiozină 137, 143, 267, 971, 976, 977  
 Tropoină 137, 267, 268, 269, 971, 975, 976, 977

Trunchi cerebral 1129, 1130, 1151, 1239  
 Tub digestiv 522  
 — distal 646, 657, 661  
 — proximal 646, 657, 658  
 Tubaj duodenal 583  
 Tubercinereum 742  
 Tuberculi cvadrigemeni 1197, 1198  
 Tubocurarină 973  
 Tubuli în „T” 135, 250  
 Turgor 925  
 Tuse 486

## T

Țesut 29  
 — adipos 628  
 — — brun 1297  
 — compact 957  
 — elastic 359  
 — fibros 335  
 — mezangial 646  
 — osos 956  
 — spongios 957

## U

Ubiquinonă (coenzimă Q) 475, 626  
 Ulcer varicos 391  
 Ultrafiltrat glomerular 652  
 Ultrasonocardiometrie 280  
 Undă anacrotă 355  
 — catacrotă 355  
 — dierotă 355  
 Unde (ECG) 312—317  
 — antiperistaltice 590, 595  
 — peristaltice 536, 555, 559, 581, 589, 590, 714  
 Unghti 725—726  
 Unitate motorie 987  
 Uracil 35  
 Urează gastrică 544  
 Ureche internă 1057, 1075  
 — medie 1074  
 Uree 526, 544, 638, 671, 672, 705, 708  
 Uremie 708  
 Ureter 713, 714  
 Urină 651, 657, 704, 714, 894, 895  
 Urobilină 578, 705, 706  
 Urobilinogen 577, 578  
 Urocrom 705, 706  
 Urogastronă 554, 864  
 Urokinază 235  
 Uroporfirinogen 182  
 Uter 769, 905, 909, 910  
 Utriculă 1059

## V

Vacuole 52  
 Vagotomie 546, 547, 548, 562, 563, 572, 592, 1226  
 Valină 507  
 Valvă ileo-cecală 591  
 Valve conivente 584  
 Valvule 421  
 — atrio-ventriculare 253  
 — semilunare 253  
 Vasa recta 647  
 Vasoconstricție 224, 225, 337, 347, 356, 361, 364, 366, 367, 368, 369, 371, 373, 406, 1295  
 Vasodilatație 337, 347, 356, 362, 364, 365, 367, 368, 369, 371, 374, 406, 1295  
 Vasomotricitate 337, 363, 406, 407  
 Vasomotricitatea circulației pulmonare 419  
 Vasopresină (ADH) 153, 154, 360, 373, 404, 566, 661, 662, 668, 678, 698, 699, 729, 732, 766—768, 1228, 1254  
 Vâsco-elasticitate 435  
 Vâscozitate 35, 161, 162, 341, 348  
 Vectocardiografie 323  
 Vector 304, 315, 323  
 Vedere binoculară 1094—1095  
 — stereoscopică 1099  
 Veghe 1203  
 Velocitate 271, 272, 273, 277, 278  
 Vene 336, 387  
 — pulmonare 415  
 Venocconstricție 396  
 Venodilatație 396  
 Ventilație de repaus 423—424  
 — forțată 425  
 — pulmonară 411, 422, 439, 440  
 Ventricul (drept, stâng) 283  
 Venule 312  
 Vernix caseosa 922  
 Vezică urinară 713, 714, 715  
 Veziculă biliară 575, 579  
 Vezicule matriceale 951  
 — seminale 797  
 — sinaptice 118, 1019  
 Vigilență 1217  
 Vilozități intestinale 584, 590  
 Vise 1216

Vitamina A 508, 509  
 — B ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ) 508, 510—511, 706, 903  
 — C 188, 508, 511, 706, 903, 954  
 — D ( $D_2$ ,  $D_3$ ) 508, 509, 703, 828, 829, 831, 901, 954  
 — E 508, 509  
 — H 508, 510, 903  
 — K 228, 229, 230, 508, 509, 903  
 — PP 188, 508, 510  
 Viteză de conducere 116  
 — — scurgere 343—344  
 — — sedimentare a hematiilor (VSH) 173—174  
 Volum bătaie 277, 278, 279, 292, 293, 339, 346, 347  
 — de aer curent (VC) 442  
 — eritrocitar mediu (VEM) 171  
 — expirator de rezervă (VER) 443  
 — — maxim pe secundă (VEMS) 444  
 — globular 156, 157  
 — inspirator de rezervă (VIR) 443  
 — plasmatic 156, 157  
 — rezidual (VR) 444  
 — sanguin 157, 158, 342, 346  
 — — pulmonar 418  
 — sistolic 300, 354  
 — telediastolic 285  
 — telesistolic 285  
 Vomă 560—562  
 Vorbire 487, 1262—1265

## Z

Zaharază 601  
 Zaharoză 586, 601  
 Zgomot laringo-traheal 497  
 — sinaptic 1157  
 Zgomotele inimii 286—289  
 Zimogen 570  
 Zinc 32, 512  
 Zonă reflexogenă endocardo-aortică 359—360, 375, 396, 404, 482, 484  
 — — sino-carotidiană 359—360, 375, 396, 404, 482, 484  
 — „trigger” 562

*Bun de tipar: 15.12.1995.*  
*Formatul: 16,70×100.*  
*Hârtie scris 1A,70×100/60 gr.*  
*Coli de tipar: 85,75.*

---

Tiparul executat sub cda 31/1995,  
la Imprimeria de Vest, R.A., Oradea,  
str. Mareșal Ion Antonescu nr. 105.  
România



